

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1933-1934

N°

THÈSE

393

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PRÉSENTÉE PAR

René LANÇON

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

ANCIEN MONITEUR A LA FACULTÉ

né le 22 septembre 1901 à Paris

Etude de l'Intoxication par les Polypeptides

Président : M. NOEL FIESSINGER, Professeur

IMPRIMERIE « LABOR »

8, BOULEVARD DE VAUGIRARD, PARIS (XV°)

1934

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1933-1934

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

PRÉSENTÉE PAR

René LANÇON

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

ANCIEN MONITEUR A LA FACULTÉ

né le 22 septembre 1901 à Paris

**Etude de l'Intoxication
par les Polypeptides**

Président : M. NOEL FIESSINGER, Professeur

IMPRIMERIE « LABOR »

8, BOULEVARD DE VAUGIRARD, PARIS (XV^e)

1934

LE DOYEN : M. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM. ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BEAUDOIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBE.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
	H. CLAUDE.
	GOUGEROT.
	GULLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
	TERRIEN.
	MARION.
	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	J.-L. FAURE.
	OMBREDANNE.
	RATHERY.
	LEMAITRE.
	Pierre DUVAL.
	SERGEANT.
	Léon BERNARD.
	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	

II. — AGREGES EN EXERCICE

Neurologie et Psychiatrie	MM. ALAJOUANINE.
Pathologie médicale	BENARD Henri.
Pathologie médicale	BERNARD Etienne.
Pathologie médicale	BOULIN.
Pathologie chirurgicale	BROCQ.
Histologie	BULLIARD.
Pathologie médicale	CATHALA.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie médicale	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale	DONZELOT.
Urologie	FEY.
Parasitologie	GALLIARD.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale	CATELLIER.
Pathologie chirurgicale	de GAUDART d'ALLAINES.
Physiologie	GAYET.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale	HAGUENAU.



Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique	HUGUENIN.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique	LABBE (Henri).
Obstétrique	LACOMME.
Obstétrique	LANTUEJOUL.
Pathologie médicale	LAROCHE (Guy).
Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pathologie chirurgicale	LEVEUF.
Pharmacologie	Mlle J. LEVY.
Neuro-psychiâtrie	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie chirurgicale	MOULONGUET.
Pathologie médicale	MOUQUIN.
Anatomie pathologique	OBERLING.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Physiologie	RICHET.
Chimie biologique	SANNIE.
Pathologie chirurgicale	SENEQUE.
Dermatologie et syphiligraphie	SEZARY.
Pathologie expérimentale et comparée	TROISIER.
Pathologie médicale	TURPIN.
Pathologie médicale	VALLERY-RADOT (Pasteur).
Ophthalmologie	VELTER.
Obstétrique	VIGNES.
Pathologie chirurgicale	WILMOTH.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

	MM.
Pathologie chirurgicale	ALGLAVE.
Pharmacologie	BUSQUET.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

ANNEXE, A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique médicale	ABRAMI.
Clinique médicale	AUBERTIN.
Clinique médicale	BRULE.
Clinique médicale	CHIRAY.
Clinique médicale	DUVOIR.
Clinique médicale	HARVIER.
Clinique médicale	LIAN.
Clinique chirurgicale	BASSET.
Clinique chirurgicale	CADENAT.
Clinique chirurgicale	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale	MOURE.
Clinique chirurgicale	SCHWARTZ.
Clinique obstétricale	GUENIOT.
Clinique obstétricale	LE LORIER.
Clinique obstétricale	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.

V. — CHARGES DE COURS

	MM.
Éducation physique	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Stomatologie	FREY.
Radiologie clinique	LEDoux-LEBAR.
Puériculture	WEIL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550428_0044

Je dédie cette thèse

A MES PARENTS

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

M. le Professeur NOEL FIESSINGER

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée

Médecin de la Charité

A MON MAITRE ET AMI

M. le Médecin Général COULLAUD

A MES MAITRES

Monsieur le Docteur P. SAINTON
Médecin honoraire des Hôpitaux

Monsieur le Docteur MOUQUIN
Médecin des Hôpitaux

A MON MAÎTRE

Monsieur le Docteur F. TRÉMOLIÈRES

Médecin de l'Hôpital Boucicaut

A MES MAITRES

Monsieur le Docteur FAURE-BEAULIEU

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Monsieur le Docteur WEILL-HALLÉ

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur E. LESNÉ

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital Trousseau

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

STAGE

Monsieur le Professeur CHAUFFARD (*in memoriam*)

Monsieur le Professeur LEJARS (*in memoriam*)

EXTERNAT

Monsieur le Professeur H. HARTMANN

Monsieur le Professeur N. FIESSINGER

Monsieur le Docteur F. RAMOND.

INTERNAT

Monsieur le Docteur J. ROUILLARD (*int. prov.*)

Monsieur le Docteur AVIRAGNET (*int. prov.*)

Monsieur le Docteur SAINTON

Monsieur le Docteur MOUQUIN

Monsieur le Docteur TRÉMOLIÈRES

Monsieur le Docteur FAURE-BEAULIEU

Monsieur le Docteur WEILL-HALLÉ

Monsieur le Docteur LESNÉ

AVANT-PROPOS

Généralités sur les polypeptides

Les matières protéiques qui peuvent être définies comme des corps à poids moléculaires élevés, sont formées d'acides aminés soudés bout à bout.

Actuellement, on divise ces matières protéiques en trois groupes :

Protéiques simples, comme les albumines et les globulines, etc...;

Protéiques conjugués, dont les nucléoprotéines et chromoprotéines;

Enfin, le troisième groupe comprend deux sous-groupes :

dérivés sans hydrolyse : protéanes et métaprotéines,
et dérivés avec hydrolyse : les protéoses et les polypeptides.

Telle est la classification de chimie pure qui montre les polypeptides comme étant formés par la synthèse d'acides-amino groupés en nombre variable :

par deux : ce sont les dipeptides,
par trois : les tripeptides,
par quatre : les tétrapeptides, etc...

Au point de vue physiologique, il est préférable d'envisager la classification de façon différente (ARTHUS) :

- 1° les substances albumineuses ou albuminoïdes,
- 2° les protéines conjuguées,
- 3° les scléroprotéines.

Le premier groupe des substances albumineuses peut être divisé en substances albumineuses naturelles qui se trouvent dans les tissus et dans les liquides des organismes vivants, et substances albumineuses de transformation qui sont les produits de transformation des substances albumineuses naturelles, sous l'influence de différents agents : acides, alcalis, diastases digestives. Les substances albumineuses de transformation sont des substances colloïdes donnant sous l'influence des mêmes réactifs les mêmes produits de décomposition que les substances albumineuses naturelles.

On a pu les diviser en quatre groupes :

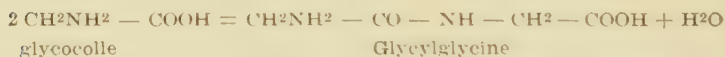
Substances albumineuses coagulées.

Alcalis albuminoïdes et acidalbuminoïdes,

Protéoses divisées en protéoses vraies et peptones vraies.

Polypeptides.

Les polypeptides peuvent être obtenus en combinant deux ou plusieurs molécules d'acides aminés, identiques ou différents, telle, par exemple, la glycylglycine, résultant de l'union de deux molécules de glycocolle, un groupement aminé s'unissant à un groupement acide avec élimination d'une molécule d'eau :



Le polypeptide le plus complexe connu aujourd'hui, est un octodécapeptide constitué par l'union de quinze molécules de glycoprotéine et de trois molécules de leucine.

Au point de vue physiologique, ces polypeptides apparaissent comme un stade intermédiaire au cours de la désintégration des grosses molécules protidiques qui se produit dans l'assimilation et qui aboutit à l'urée. De constitution variable d'une espèce à l'autre et d'un sujet à l'autre, ils ne sont pas identiques à ceux qu'on peut obtenir par synthèse et n'ont avec eux que des rapports d'analogie. Les polypeptides étudiés au point de vue bio-

logique sont, au cours des phénomènes de destruction des grosses molécules, situés entre les peptones plus complexes et les acides aminés plus simples ; ils ne constituent pas des éléments chimiques nettement individualisés, mais une tranche du processus de désintégration dont les limites supérieure et inférieure sont excessivement difficiles à établir.

C'est une des raisons pour lesquelles le dosage de ces polypeptides a donné lieu à de nombreuses discussions et demeure encore d'une technique délicate.

Contraint d'aborder le problème sous son aspect biologique, nous ne doutions pas combien l'interprétation des résultats devait être prudente et dépourvue de toute idée trop absolue.

Nous avons opéré toujours dans des conditions analogues, de façon à pouvoir comparer des résultats qui soient véritablement comparables, et nous avons tenu compte bien plus des différences relatives des chiffres obtenus que de leur valeur propre.

GÉNÉRALITÉS

Le métabolisme des polypeptides est sous la dépendance de plusieurs facteurs :

- les uns d'apport digestif ou tissulaire,
- les autres de destruction, qui est effectuée en grande partie par le foie,
- ou d'élimination, qui se fait surtout par la voie rénale.

Il nous a paru intéressant d'envisager au point de vue expérimental, le comportement de ces différents facteurs de l'équilibre de la polypeptidémie et, au point de vue clinique, les circonstances qui accompagnent les modifications du taux polypeptidique, principalement dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien, et les conclusions que l'on peut en tirer au point de vue diagnostique et pronostique.

L'existence d'une polypeptidémie physiologique n'est connue que depuis peu, depuis les travaux de VAN SLYKE et de ses collaborateurs sur les désalbuminants acides du sérum et en particulier des acides trichloracétique et tungstique. En 1922, avec HILLER, il établit une technique des dosages des polypeptides pouvant s'appliquer à de faibles quantités de sérum. Ces deux auteurs peuvent conclure que l'acide tungstique se distingue par une précipitation relativement complète des produits intermédiaires de la désintégration des protéines sans atteindre les acides aminés.

Par contre, l'acide trichloracétique, surtout à des concentrations supérieures à 5 %, laisse passer presque tous ces produits dans le filtrat, non seulement les acides aminés, mais aussi une proportion maxima de produits peptidiques.

Un peu plus tard, VAN SLYKE appliquant sa méthode

au dosage des polypeptides du sérum, en fixe le taux normal.

Ultérieurement, dans sa thèse, CRISTOL, dans le laboratoire de DERRIEN, reproduit et confirme une partie des expériences de l'auteur américain et décrit avec PUECH l'indice de polypeptidémie. Comparant les différentes méthodes de désalbumination du sang, il trouve que l'acide trichloracétique, aux concentrations inférieures à 30 %, précipite les protéines mais laisse passer la plupart des composés azotés intermédiaires, tandis que l'acide tungstique précipite les protéines et les composés intermédiaires.

Avec L. HEDON et PUECH, il constate que pendant la digestion, une certaine quantité de polypeptides traverse la barrière intestinale, mais est arrêtée par le foie. Il cite l'augmentation de la polypeptidémie dans les néphrites urémigènes, dans l'éclampsie, et dans certains diabètes graves avec gangrène.

C'est alors que Noël FIESSINGER, avec H. R. OLIVIER et Maurice HERBAIN, a décrit l'indice de désamination ou indice de clivage, et a montré son élévation au cours de l'insuffisance hépatique. Ce travail mettait en valeur l'intérêt de cet indice, non seulement au point de vue diagnostique mais aussi au point de vue de la physiopathologie de l'insuffisance hépatique et du métabolisme des polypeptides. C'est que l'origine des polypeptides sériques et même leur existence ont donné lieu à des discussions.

Certains auteurs ont, en effet, prétendu que les méthodes de dosage ne permettaient pas d'affirmer la nature exclusivement peptidique de la substance azotée dosée. Quoi qu'il en soit, examinons les différentes méthodes de dosage employées jusqu'alors.

MORAWITZ et DIETSCHY (1906) essaient de mettre en évidence les produits intermédiaires de la protéolyse par des réactions qualitatives. Le résultat était trop vague pour pouvoir être retenu.

En 1921, E. WOLFF et HAHN utilisent, les premiers, la méthode du double azote en cherchant à doser la diffé-

rence de teneur en azote entre un filtrat d'acide trichloracétique ou métaphosphorique et un filtrat d'acide phosphotungstique ou phosphomolybdique. Ils admettent que le premier filtrat contient l'azote total non protéique, y compris l'azote polypeptidique, tandis que le second ne contient pas l'azote polypeptidique.

CRISTOL et PUECH, puis HILLER et VAN SLYKE mettent au point d'autres techniques qui donnent d'ailleurs des résultats variables d'une méthode à l'autre. Ces derniers transforment les polypeptides en acides aminés par hydrolyse et dosent ceux-ci par la méthode gazométrique. Le dosage, avant et après hydrolyse, montre la quantité de polypeptides du sérum.

En 1926, Paul CHEVALIER essaie de fixer la teneur en protéose du sérum par la coloration obtenue dans la réaction de TANRET.

En 1928, MARTENS, reprenant la méthode de VAN SLYKE, hydrolyse les polypeptides et les transforme en acides aminés; le dosage de ceux-ci dans le sérum, avant et après hydrolyse, est fait par la méthode colorimétrique de FOLIN. La différence donne la mesure de l'azote polypeptidique.

Cette technique a l'avantage de ne faire porter le dosage que sur un seul filtrat. D'après l'auteur, elle a l'inconvénient de ne pas tenir compte du chaînon libre d'acide aminé contenu dans chaque polypeptide et, comme celle du double azote, elle expose à l'adsorption inévitable d'une partie des polypeptides au cours de la précipitation.

D'autre part, on peut se demander si l'hydrolyse acide s'attaque à tous les polypeptides et si elle respecte complètement les acides aminés produits. La marge d'erreur d'évaluation colorimétrique pour doser des éléments dont la quantité n'atteint que quelques dizaines de milligrammes par litre de sérum est certainement supérieure à celle du micro-Kjeldahl; elle porte sur la différence de deux lectures, ce qui diminue encore la précision du dosage.

Pour MARTENS, l'azote polypeptidique est représenté

électivement par celui des dipeptides. En réalité, il semble difficile de connaître exactement le volume des molécules examinées. *Les polypeptides représentent toute une gamme intermédiaire entre les albumines et les acides aminés*; cette gamme comprend à la fois des molécules très grosses et d'autres plus simples, en allant jusqu'aux dipeptides. Les difficultés d'interprétation sont telles que certains auteurs ont été obligés de changer au cours de leurs travaux leur technique de dosage.

La discussion du choix d'une méthode présente plus d'avantages théoriques que pratiques. *Ce qui importe, c'est d'en choisir une qui soit pratiquement réalisable avec des quantités de sang relativement restreintes et ne comporte qu'une petite marge d'erreur, étant donné le petit volume de la substance à doser*; cette erreur est d'autant moins néfaste qu'elle est en proportion constante et permet des examens comparatifs. *Et surtout, il faut une méthode qui donne des résultats fidèles qui restent en accord avec les données de la clinique et de l'expérimentation.*

C'est pourquoi nous avons employé la technique du double azote, qui a été mise au point par WOLFF et employée particulièrement par Noel FIESSINGER, avec ses collaborateurs H. R. OLIVIER et Maurice HERBAIN.

TECHNIQUE DE DOSAGE

DES POLYPEPTIDES DANS LE SANG

ET DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

Son principe se base sur la différence entre l'azote du filtrat trichloracétique et l'azote phosphotungstique. On peut ainsi doser les polypeptides, avec une approximation de 2 à 3 % environ.

1° *Les précipitations.* — La précipitation trichloracétique se fait en mélangeant :

5 cm³ de sérum et
5 cm³ d'acide trichloracétique à 20 %

La précipitation phosphotungstique s'effectue en mélangeant dans l'ordre :

Sérum.	5 cm ³
Eau bidistillée	10 cm ³
Phosphotungstate Na à 10 %	5 cm ³
Acide sulfurique 0,58 N	5 cm ³

2° *Les filtrations.* — Les liquides sont passés sur filtre sans plis et rejetés sur leur filtre jusqu'à ce qu'ils passent limpides.

3° *La kjeldahlisation.* — Deux tubes en pyrex reçoivent :

L'un : 1 cm³ de filtrat trichloracétique,
L'autre : 2 cm³ de filtrat phosphotungstique.

Chaque essai est additionné de 3 cm³ de mélange destructeur de LAUDAT.

Le chauffage mené avec les précautions ordinaires se fait jusqu'à décoloration complète.

4° *Le dosage de l'ammoniaque* ainsi formée se fait à l'appareil de PARNASS et WAGNER, dont l'emploi est aujourd'hui courant.

L'ammoniaque, déplacée par la soude, est entraînée par un courant de vapeur d'eau et reçue par distillation dans une solution titrée d'acide sulfurique, employée en quantité connue et en excès, excès que l'on dose ensuite par la soude, en présence de rouge de méthyle, en évitant le plus complètement possible les erreurs dues au CO².

A titre de contrôle, tous les dosages ont été faits en double, l'erreur expérimentale est toujours de l'ordre de 2 % environ.

L'erreur due au réactif est déterminée dans un essai à blanc effectué selon la technique précédente, en remplaçant le sérum par de l'eau bidistillée. Le chiffre obtenu est retranché des résultats extérieurs.

Le résultat final s'écrit :

$$\begin{aligned} N. \text{ trichloracétique} - N. \text{ phosphotungstique} \\ = N. \text{ polypeptidique} \\ \text{et l'indice d'insuffisance de clivage :} \end{aligned}$$

$$IC = \frac{N. \text{ polypeptidique}}{N. \text{ trichloracétique}}$$

Les résultats de ces dosages sont exprimés en milligrammes par litre de sérum.

CONDITIONS TECHNIQUES (avec Mlle Gibert)

Dans la méthode du double azote, comme dans toutes méthodes de dosage des polypeptides, on a insisté sur l'importance d'opérer avec des solutions comparables par leur densité protidique, la richesse des filtrats azotés

obtenus étant inversement proportionnelle à la teneur en protides des solutions mises en présence des réactifs. A quantité égale de polypeptides, le sérum apparaît moins riche que le liquide céphalo-rachidien, parce que ce dernier contient moins de protides. Il est donc nécessaire d'employer plutôt le sérum que le plasma qui, par suite de son fibrinogène, est plus chargé en protides. Nous avons ainsi observé, avec Mlle GIBERT, que le sérum obtenu par coagulation de 24 heures avec hémolyse se montrait, pour la même raison, moins chargé en polypeptides que le sérum recueilli immédiatement sans hémolyse.

	N. trichl.	N. phosph.	N. polyp.	Indice de cliv.
	—	—	—	—
Sérum immédiat ...	302	242	60	0,19
Sérum après 24 h. de glacière avec son caillot. Hémolyse.	388	332	56	0,14

Par contre, l'autolyse de 48 heures à 37° augmente nettement sous toluène le taux de l'azote polypeptidique par suite d'une protéolyse surajoutée. Ces constatations, sur lesquelles nous n'insisterons pas, nous ont engagé à n'opérer que sur le sérum immédiat obtenu par une centrifugation énergique du sang recueilli avec un minimum de traumatisme pour éviter l'hémolyse.

Une épreuve préliminaire nous a montré que dans ces conditions la méthode du double azote, telle que nous la pratiquions avec du sérum, permettait de retrouver les taux polypeptidiques ajoutés.

L'approximation est suffisante pour autoriser l'emploi de cette méthode dans les conditions fixées. Cette épreuve préliminaire vérifie d'ailleurs une épreuve pratiquée par H. R. OLIVIER et vient confirmer les expériences de CRISTOL.

Dosage dans le liquide céphalo-rachidien

Pour le liquide céphalo-rachidien, la technique est modifiée ainsi :

La précipitation trichloracétique se fait en mélangeant :

5 cm³ de liquide céphalo-rachidien et
5 cm³ d'acide trichloracétique à 20 %

La précipitation phosphotungstique, en mélangeant dans l'ordre :

Liquide céphalo-rachidien	5 cm ³
Eau bidistillée	10 cm ³
Solution de phosphotungstate Na à 10 %....	5 cm ³
Acide sulfurique à 0,58 N.....	5 cm ³

Il y a avantage à opérer ces précipitations dans des flacons d'émeri que l'on abandonne en un lieu frais pendant au moins six heures, la précipitation dans un liquide aussi peu riche en albumine étant toujours très lente.

Les liquides, après un court séjour à la température du laboratoire, sont ensuite filtrés sur un double filtre sans plis.

Le reste de l'opération est mené de la même façon que pour le sérum.

Comme l'avait constaté VAN SLYKE, la teneur des filtrats azotés est d'autant plus élevée que les solutions protidiques en présence des réactifs sont plus diluées. La quantité d'azote polypeptidique s'en trouve un peu élevée. La comparaison entre la polypeptidémie et la polypeptidorachie demeure toute relative, en raison de la concentration différente en protides coagulables des deux milieux. *Mais la valeur comparative des chiffres trouvés dans chaque milieu n'en est pas modifiée.*

Résultats des dosages

Pour apprécier les résultats que nous allons donner, il faut rappeler que l'azote polypeptidique sanguin oscille normalement chez l'homme entre 40 et 60 mgr. par litre et que l'indice d'insuffisance de clivage oscille entre 0,10 et 0,12.

Par contre, l'azote polypeptidique rachidien est au voisinage de 0 et dépasse rarement le taux de quelques milligrammes.

Chez le chien, la polypeptidémie veineuse est variable suivant le régime alimentaire; elle varie entre 60 et 80 mgr. par litre de sérum.

ETUDE EXPÉRIMENTALE DE LA POLYPEPTIDÉMIE CHEZ LE CHIEN

Quels sont les principaux facteurs susceptibles de modifier le taux de la polypeptidémie et l'indice d'insuffisance de clivage ? Ils sont très nombreux, et leur nombre exprime l'importance de l'étude du métabolisme des polypeptides en physiopathologie. Parmi eux, certains règlent l'apport polypeptidique, telle l'assimilation qui casse les grosses molécules protidiques en plus petites : polypeptides, acides aminés et urée.

Les polypeptides peuvent-ils passer à travers la paroi intestinale ? ABDERHALDEN le nie : après dialyse du sérum, il ne peut mettre en évidence la présence de polypeptides dans le sérum normal.

Cette question pose, en réalité, le problème du rôle de l'intestin dans la résorption des matières protéiques.

La résorption des protides en nature n'est plus admise que dans certaines conditions très précises : chez les animaux nouveau-nés, comme chez l'enfant, pendant les quelques jours qui suivent la naissance. On peut retrouver, dans ces cas, dans l'urine, des albumines alimentaires.

Chez l'homme, il n'y a que l'absorption massive des protéines capables de résister aux sucs gastriques et intestinaux qui puisse donner un passage dans le torrent circulatoire.

On admet actuellement que la dislocation des molécules protéiques est nécessaire et qu'elle s'opère complètement jusqu'à formation des amino-acides. Mais cette dislocation est-elle toujours complète et les élé-

ments intermédiaires, polypeptides entre autres, peuvent-ils traverser ?

ZUNZ, étudiant la question après d'autres auteurs, conclut que les processus qui se déroulent dans l'estomac et l'intestin, sont en réalité des plus complexes, et que les albumines subissent, avant leur résorption, une dissociation très profonde. Celle-ci paraissant indispensable pour réaliser le processus de synthèse ultérieure qui permet à chaque espèce animale de maintenir l'intégrité de constitution de ses molécules protidiques.

WOLFF admet chez le chien la possibilité de passage des protéoses digestives dans le sang au cours de la digestion d'un repas contenant beaucoup de matières protéiques.

KOTSCHNEFF observe chez le chien porteur d'une canule d'angiotomie, le passage d'azote polypeptidique dans la veine porte.

CRISTOL, HÉDON et PUECH constatent, après administration de peptones, la présence de polypeptides dans la veine porte et leur absence dans la veine cave.

On admet actuellement que le processus normal d'assimilation des protides est constitué d'abord par une désintégration en éléments simples et facilement diffusibles, et ensuite, par la synthèse des éléments plus complexes, mais en harmonie de constitution avec ceux du sujet. Les polypeptides sont peut-être, pour certains d'entre eux, assez simples et assez diffusibles pour passer parfois directement.

R. MARTENS observe, après administration de peptones, l'élévation notable du taux de la poly-peptidémie dans la veine porte.

Polypeptides en mgr. d'azote pour cent :

Chien 34. — 2 gr. peptone par kgr.

Chien 28. — 0,75 gr. peptone par kgr.

Chien 34. — A jeun.....	6,34	Van Slyke
35 minutes après....	10,52	Van Slyke

<i>Chien 28. — A jeun.....</i>	1,37	Folin
35 minutes après....	6,39	Folin

Nous avons repris cette expérience en utilisant la méthode de dosage du double azote. Nos dosages sont exprimés en milligrammes d'azote $\frac{0}{100}$.

Un chien de 18 kgr. reçoit 2 gr. par kgr. de peptone.

				Indice de cliv. ou N. polypept.
	N. trichl.	N. phosph.	N. poly- pept.	N. total non protéique
	—	—	—	—
Sang jugulaire :				
Avant.	246	136	110	0,44
1 heure après..	274	189	85	0,31
Sang porte :				
2 h. 1/2 après..	383	290	93	0,24

Cette expérience est peu démonstrative et ne nous fait pas observer dans le sang porte une élévation du taux des polypeptides et si, pour établir un rapport proportionnel qui puisse nous fixer sur le taux de dilution du sérum, nous consultons notre indice de clivage, nous voyons que, somme toute, au contraire, le taux proportionnel des polypeptides est moins élevé dans la veine porte qu'il ne l'était dans la veine jugulaire avant l'expérience. Peut-être faut-il incriminer dans cette expérience le retard trop considérable apporté au prélèvement portal, pour expliquer l'absence d'élévation notable des polypeptides, puisque KOTSCHNEFF fait ses analyses vingt minutes et MARTENS quarante minutes après la prise de peptone. Après ces temps, du moins avec la peptone, l'absorption semble diminuer. Elle est, cependant, encore manifeste après deux heures.

Chien 45. — Poids : 17,5 kgr.

Reçoit par la bouche 2 gr. de peptone par kg.

	N. trichl.	N. phosph.	N. polyp.	Indice de cliv.
	—	—	—	—
Sang jugulaire :				
Avant.	246	112	134	0,54
1 h. après	288	161	127	0,44
Sang porte :				
2 h. après	527	371	156	0,29

Deux heures après l'injection, l'azote polypeptidique est donc plus élevé dans la veine porte que dans la circulation générale. Le fait, observé par KOTSCHNEFF et par MARTENS, est incontestable; *on observe après ingestion de peptone une élévation courte, mais évidente, des polypeptides dans la veine porte.*

Mais nos constatations nous font enregistrer, dans les deux cas, une baisse notable de l'indice de clivage. Cette baisse traduit, en somme, une élévation plus manifeste de l'azote total non protéique. Ce qui revient à dire : après ingestion peptonée, l'azote total non protéique s'élève plus que l'azote polypeptidique dans la circulation porte. Le fait n'a rien pour nous surprendre. Les analyses de MARTENS enregistrent le même phénomène. L'azote total non protéique réunit des substances diverses, polypeptides, urée, azote aminé, créatine, qui peuvent subir, dans l'absorption digestive, des variations différentes et non proportionnelles.

La situation du foie sur le courant portal, la quantité considérable de sang capable de traverser cet organe en un temps relativement court, lui permettent de jouer un rôle de première importance dans le métabolisme peptidique.

Ce rôle du foie à l'égard des polypeptides est analogue

à celui qu'il remplit à l'égard des autres éléments protidiques; il est triple :

arrêter les grosses molécules (fonction peptique);
les fragmenter (fonction lytique);
ou en faire la synthèse.

Nous verrons, au point de vue expérimental et pathologique, dans quelles circonstances les variations de la polypeptidémie correspondent aux insuffisances hépatiques.

L'insuffisance de l'élimination rénale augmente le taux de la polypeptidémie, de même que celui des autres constituants azotés du sérum (CRISTOL et PUECH).

Au niveau des tissus, ne devons-nous pas envisager la possibilité de polypeptidogénèse par désintégration.

Dans le liquide céphalo-rachidien, si le taux polypeptidique peut augmenter en même temps que dans le sérum, la polypeptidorachie peut être modifiée également au cours, soit de processus inflammatoires, soit de processus autolytiques secondaires à des lésions locales (Noël FIESSINGER, Léon MICHAUX et Maurice HERBAIN).

Comment interviennent ces différents facteurs qui règlent le métabolisme des polypeptides, c'est ce que nous nous sommes proposé d'étudier expérimentalement chez le chien et dans quelques observations cliniques qui nous ont montré l'intérêt du dosage des polypeptides dans le sang ou dans le liquide céphalo-rachidien au point de vue du diagnostic et du pronostic.

Les polypeptides dans la circulation générale du chien

Après la traversée hépatique, les polypeptides se diffusent dans l'organisme; il nous a semblé tout d'abord qu'en étudiant l'évolution de la polypeptidémie dans le

sang veineux on pouvait être fixé sur le mode de fonctionnement hépatique. Avant d'aborder les anomalies fonctionnelles du foie apportées, soit par une hépatite toxique, soit par une fistule porto-cave, avec ligature de la veine porte, il nous fallait étudier tout d'abord l'évolution de la polypeptidémie chez le chien normal.

Evolution de la polypeptidémie veineuse chez le chien normal

La première série de nos expériences porte sur la *polypeptidémie après ingestion de peptone*.

Chien 27. — Poids : 21 kgr.

21 gr. de peptone dans 100 cm³ d'eau; sang jugulaire.

	N. trichl.	N. phosph.	N. polyp.	Indice de cliv.
	—	—	—	—
Avant.	235	164	71	0,30
1 heure après....	327	199	128	0,39
2 heures après....	350	248	102	0,29

Cette traversée polypeptidique provoque dans la morphologie leucocytaire à la fois une leucocytose et une polynucléose.

	G. R.	L.	PN.	PEos.	GM.	MM.	Lymph.
	—	—	—	—	—	—	—
Avant ...	5.820.000	5.100	68	8	8	15	1
1 h. après	5.905.000	6.400	81	0,5	6	12	0,3
2 h. après	5.805.000	11.500	78	11	6	10	1

Chien 31. — Poids : 17 kgr.

17 gr. de peptone dans 100 cm³ d'eau; sang jugulaire.

	N. trichl.	N. phosph.	N. polyp.	Indice de cliv.
	—	—	—	—
Avant.	229	154	75	0,32
1 heure après. . . .	336	241	95	0,28
2 heures 1/2 après	277	224	53	0,19
				sang hémolysé

Ces constatations enregistrent donc constamment une élévation à la première heure du taux des polypeptides, sans qu'elle soit proportionnelle forcément à l'élévation de l'azote total non protéique.

Une expérience chez le chien normal avec la *poudre de viande* nous montrait un processus plus étalé, mais encore plus incontestable.

Chien 47. — Poids : 21 kgr.

100 gr. de poudre de viande dans 300 cm³ d'eau distillée. Sang jugulaire.

	N. trichl.	N. phosph.	N. polyp.	Indice de cliv.
	—	—	—	—
Avant	264	185	79	0,29
1 heure après	296	211	85	0,28
2 heures après . . .	344	245	99	0,28
3 heures après . . .	381	245	136	0,35

Cette expérience montre qu'avec la poudre de viande et des doses plus hautes, l'élévation des polypeptides est aussi manifeste, quoique peut-être plus tardive, en raison du processus digestif nécessaire, entraînant seulement tardivement l'élévation de l'indice de clivage.

On peut donc conclure de ces expériences que :

Chez le chien normal, après l'ingestion de peptone, il se produit dans la circulation générale, en particulier dans le sang jugulaire, une élévation variable, mais

constante, du taux des polypeptides, avec une élévation simultanée, mais non constamment proportionnelle, de l'azote total non protéique. Après l'ingestion de poudre de viande, les mêmes résultats sont obtenus, mais plus tardivement.

Les polypeptides dans la traversée du foie

Tout nous faisait prévoir le rôle dominant joué par le foie dans la régularisation du taux de polypeptidémie. Nous en avons déjà donné les principaux éléments. L'étude de la traversée hépatique des polypeptides nous a paru tout de suite comme étant d'une importance primordiale.

Nous ne discuterons pas le phénomène de synthèse enregistré par MARTENS, au niveau du foie, quand on lui fait parvenir, par voie portale, une solution d'acides aminés et qui aboutit à une surproduction de polypeptides dans la veine sus-hépatique. Notre attention est centrée autour de la traversée des polypeptides. Que deviennent ces polypeptides dans la traversée hépatique ?

Chien 41.

2 gr. de peptone par kgr. 2 heures 1/2 après.

	N. trichl.	N. phosph.	N. polyp.	Indice de cliv.
	—	—	—	—
Sang porte	383	290	93	0,24
Sang sus-hépatique	372	325	47	0,12

Chien 45.

2 gr. de peptone par kgr. 2 heures après.

	N. trichl.	N. phosph.	N. polyp.	Indice de cliv.
	—	—	—	—
Sang porte	527	371	156	0,29
Sang sus-hépatique	471	357	114	0,24

Ces expériences prouvent qu'incontestablement les polypeptides augmentés dans la circulation porte sont, en partie du moins, arrêtés dans la traversée hépatique, et l'abaissement observé sur l'indice de clivage prouve que la traversée des substances dosées sous le nom d'azote total non protéique est plus forte que celle des polypeptides.

LES POLYPEPTIDES CHEZ LES CHIENS

PORTEURS DE FISTULES D'ECK

Comment est modifiée la traversée hépatique des polypeptides chez les chiens porteurs de fistules d'Eck. Celles-ci, en supprimant l'apport direct de sang portal au foie et en le dérivant sur le système cave, changent profondément l'état circulatoire du parenchyme hépatique qui n'est plus irrigué directement que par l'artère hépatique. Que devient la polypeptidémie de ces chiens placés dans ces conditions ? Nous pensions pouvoir par là préciser le rôle du foie dans le métabolisme des polypeptides.

TECHNIQUE DES FISTULES D'ECK

Nous les avons réalisées avec la collaboration de R. G. PALMER. Avant d'exposer la technique que nous avons employée, rappelons-en d'abord le principe :

Réaliser une fistule porto-cave suffisante pour permettre la ligature de la veine porte juste avant sa bifurcation, sans qu'il s'en suive, à aucun moment, un arrêt ou une hypertension notable dans la circulation porte ou cave.

Il était nécessaire, en effet, de faire la fistule sans interrompre les courants porte ou cave. Ces interruptions, même passagères, auraient entraîné, tant du côté rénal que du côté intestinal et pancréatique, des lésions, sinon mortelles, du moins capables de troubler les conditions d'expériences que nous nous étions proposées.

Les quelques tentatives faites sur le chien avec la pince clamp de DANIS, dont la fenêtre isole sur les deux veines accolées un territoire fixe dont le sang est exclu pendant la durée des sutures, ne nous ont conduit qu'à des échecs : les difficultés de placer la pince sur des vaisseaux de trop petit calibre pour laisser à la fois en dehors d'elle un courant sanguin suffisant, et en dedans d'elle la place nécessaire pour les lignes de suture; la fragilité extrême des parois veineuses et l'épaisseur différente des deux veines furent les causes inévitables d'hémorragies cataclysmiques.

La technique de l'oblitération partielle et temporaire de chacune des deux veines en les pinçant latéralement par des pinces clamps du type Jianu Mehedinti ou du type Trendelenburg Meyer nous a paru inapplicable pour les mêmes raisons.

Aussi, après quelques tentatives qui se sont montrées infructueuses, nous sommes-nous arrêté à la

méthode de Fischler dont le principe est de couper les deux parois veineuses, accolées par une couronne de points séparés, à l'aide d'un fil passé en anse dans les deux veines et dont les deux brins, sortant entre deux des points d'accolement, sont alternativement tirés, de manière à scier les deux parois veineuses en regard l'une de l'autre : l'anastomose ainsi créée est primitivement linéaire, mais se montre pratiquement toujours suffisante et ne saigne pas, par suite d'un mécanisme de clapet.

INSTRUMENTS.

Un bistouri, deux paires de ciseaux, pinces à disséquer avec et sans griffes, une sonde cannelée, un écarteur de Gosset, une valve vaginale, deux écarteurs de Farabeuf, 20 pinces à hémostase, aiguilles de Reverdin droite et courbe, porte-aiguille vasculaire coudé de Moure.

MATÉRIEL DE SUTURE.

Aiguilles vasculaires courbes, enfilées avec du fil de lin DMC n° 700 (60 centimètres par aiguillée environ).

Aiguille à broder très fine et longue de 3 centimètres environ, enfilée avec du fil de lin DMC n° 150 (80 cm. environ).

Les fils sont enroulés avec soin sur des petits tubes de verre, et l'aiguille fichée dans un bouchon de coton à l'une des extrémités du tube de verre; les aiguilles ainsi préparées sont stérilisées dans de l'huile de vaseline dans des tubes de verre à fermeture mécanique.

CHOIX ET PRÉPARATION DE L'ANIMAL.

Nous avons pris de préférence des chiens de 20 à 25 kgs. Les veines mammaires chez les chiennes obligent à une hémostase de paroi plus longue. Le thorax est

choisi aussi plat que possible, ce qui rend la voie d'abord plus facile.

L'animal est à jeun pendant vingt-quatre heures avant l'intervention.

L'anesthésie au chloralose (9 centigrammes par kilo d'animal) nous a paru la meilleure, bien que responsable de quelques morts au cours de l'intervention. Elle provoque une bradypnée qui favorise la pose des fils de suture vasculaire; la narcose est profonde sans que jamais l'animal pousse; elle dure de trois à quatre heures.

Au contraire, l'anesthésie à l'éther, préconisée par FISCHLER, entraîne une polypnée gênante, une distension veineuse qui facilite les hémorragies.

PRÉPARATION DU CHAMP OPÉRATOIRE.

L'animal est largement rasé, puis iodé.

Quatre grands champs limitent la région opératoire.

1° *Incision oblique sous-costale droite.*

Elle s'étend depuis la ligne médiane, au-dessous de l'appendice xyphoïde (qui protège le cul de sac pleural) jusqu'au voisinage de l'angle costo-vertébral, en suivant à un ou deux centimètres le rebord costal.

Nous incisons d'abord la peau et nous faisons une hémostase soignée des vaisseaux superficiels.

Puis, nous coupons le grand droit et le grand oblique.

Enfin, nous sectionnons d'un même coup les muscles petit, oblique et transverse et le péritoine et nous terminons l'hémostase qui nous demande en tout quinze à vingt ligatures (fin fin).

2° *Recherche et dénudation des deux veines.*

Nous commençons, après avoir placé le grand écarteur de Gosset, par refouler l'intestin vers le bas et le duodéno-pancréas vers la gauche, à l'aide de champs

éponge imbibés de sérum, et nous découvrons ainsi nos deux veines.

Nous dénudons d'abord la veine porte (parce que de sa disposition dépendra en partie la zone de veine cave que nous dénuderons) : cette dénudation se fait à la pince à disséquer mousse et à la sonde cannelée en déchirant d'abord la couverture péritonéale, de haut en bas (à cause de l'obliquité des collatérales), depuis le hile du foie jusqu'à la division du tronc commun des mésentériques ; puis, la pince saisissant le péritoine, en décollant, toujours de haut en bas, la veine des organes voisins jusqu'à pouvoir passer en arrière d'elle, au-dessus et au-dessous de l'abouchement de la veine gastrosplénique, un écarteur de Farabeuf qui finit de l'isoler ; il faut également isoler de façon précise l'origine des veines pancréatiques au-dessus desquelles on placera la ligature ; on prépare celle-ci en glissant autour de la veine, à l'aide de l'aiguille courbe de Deschamps, une grosse soie.

Nous nous attaquons ensuite à la veine cave en procédant exactement de la même manière, depuis le point où elle pénètre en arrière du foie, jusqu'au niveau où nous avons arrêté la dénudation porte ; la dénudation postérieure doit être très prudente au niveau de l'abouchement de la veine surrénale droite.

3° *Fistule d'Eck.*

Nous glissons, en général, sous les deux vaisseaux, de gauche à droite, un ou deux écarteurs de Farabeuf, dont le rôle est, non pas tant de rapprocher les deux veines, que de barrer la route aux lobules de pancréas qui ont tendance à venir faire hernie entre elles.

Nous plaçons ensuite deux points d'appui, supérieur et inférieur, que nous passons toujours en X, afin que la traction qui doit amener les veines au contact soit plus progressive, que le point ne coupe, ni ne se desserre ; ces deux points sont distants, en moyenne, de trois centimètres ; l'anastomose est placée de telle sorte que le

calibre de la veine porte soit le plus grand possible, mais aussi et surtout que la traction ne soit pas trop forte, risquant de déchirer ou de couder trop fortement la veine porte : en pratique, dans nos cas, l'anastomose a toujours porté mi-partie sur le tronc porte, mi-partie sur le tronc des mésentériques, et, par conséquent, s'est trouvée vis-à-vis de l'embouchure de la veine gastrosplénique; ces deux points d'appui, qui seront dans le plan de la fente d'anastomose, sont placés un peu en avant du bord latéral correspondant de chaque veine; un des brins de chacun d'eux est conservé comme repère.

Entre ces deux points d'appui, nous plaçons six à huit points de suture postérieurs que nous tâchons de mettre un peu en retrait sur le plan dans lequel se trouvent les points d'appui, et, autant que possible, sur un arc de cercle plus ou moins régulier; les points séparés, bien que plus longs, nous ont paru beaucoup plus sûrs que le surjet.

Il s'agit maintenant de placer le fil en anse de Fischler. Il nous a paru qu'il était plus commode à ce moment d'être à gauche du champ opératoire pour bien diriger l'aiguille droite à l'intérieur des veines : on la passe d'abord de bas en haut dans la veine cave (la plus facile), de manière à entrer et à sortir à 4-5 millimètres des points d'appui et dans leur plan; on fait coulisser la moitié du fil à travers la veine cave; puis on fait passer l'aiguille de haut en bas dans la veine porte, en deux points exactement correspondants, et l'on tire le fil jusqu'à ce que l'anse soit très courte.

On place alors une série de points antérieurs analogues aux points postérieurs, et aussi au nombre de 6 à 8, également sur un arc de cercle, en les rapprochant volontiers plus que les postérieurs, parce qu'ils tirent toujours un peu plus; on soigne particulièrement le dernier, en arrière duquel sortent les deux fils de l'anse de Fischler, et on tient une aiguille enfilée toute prête pour le cas où une hémorragie se produirait après qu'on a tiré le fil de Fischler.

Saisissant alors dans chaque main un des bouts du fil

en anse, on tire alternativement sur chacun d'eux avec une incursion de 5 à 10 centimètres, de manière à scier les deux parois veineuses, en regard l'une de l'autre, sur une hauteur de 2 centimètres environ : le mouvement doit être assez rapide et un peu appuyé afin de scier nettement ; il faut, en général, une dizaine de va-et-vient, puis le fil vient en entier.

A ce moment, on lie la veine porte à l'aide de soie placée d'avance ; il se produit parfois un gonflement de la veine porte de quelques secondes, puis tout rentre dans l'ordre ; il est assez rare qu'on ait à placer un point supplémentaire sur la suture.

La fistule d'Eck proprement dite est à ce moment terminée.

4° *Fermeture de la paroi.*

On enlève les différents champs.

Primitivement, nous fermions en trois plans à la soie.

Actuellement, nous avons tendance, pour diminuer le nombre des fils non résorbables dans la paroi, à faire des points totaux.

Une compresse est fixée avec du collodion sur la plaie.

5° *Soins post-opératoires.*

Réchauffer l'animal.

S'il y a eu hémorragie notable, injection intraveineuse de 60 à 80 centimètres cubes de sérum physiologique.

Laisser l'animal à jeun pendant trente-six heures. Lui donner ensuite de la soupe au lait.

Revoir la cicatrice tous les deux jours, laver à l'éther et enlever les fils au bout de sept jours environ.

Cette technique, bien que paradoxale au point de vue chirurgie vasculaire, nous sembla la plus pratiquement réalisable. Elle nous a toujours donné un résultat anatomique suffisant : fistule perméable sur 1 cm. 1/2, établissant une dérivation sans hypertension portale appréciable. Les pièces, que nous avons toutes vérifiées,

nous ont montré l'établissement rapide de la continuité endo-vasculaire sur l'orifice de communication.

Nous avons eu, dans 55 % des cas, des survies qui ont duré entre trente-cinq et cent quatorze jours, c'est-à-dire amplement suffisantes pour les explorations fonctionnelles que nous voulions réaliser.

Les insuccès relèvent, dans un cas sur deux, d'accidents hémorragiques pendant l'opération ou immédiatement après, surtout sur la paroi portale qui est toujours d'une extrême fragilité.

Les autres échecs sont attribuables à l'anesthésie ou au shock opératoire que nous avons essayé de réduire par une plus grande rapidité : une heure environ d'intervention.

Vcici les résultats que nous avons obtenus chez nos chiens porteurs de fistules d'Eck :

A. — Dans les heures qui suivent l'établissement de la fistule

Temps du prélèvement	N. Trichlo- racétique	N. Phospho- tungstique	N. Polypep- tidique	Rapport I. C.
<i>Chien E (1)</i>				
Avant	352	300	52	0,14
2 heures après...	310	267	43	0,13
5 heures après...	276	250	26	0,09
8 heures après...	312	247	65	0,20
<i>Chien E (2)</i>				
Avant	422	334	68	0,16
2 heures après...	484	415	69	0,14
4 heures après...	402	395	7	0,01
7 heures après...	446	435	11	0,02
<i>Chien E (3)</i>				
Avant	330	227	103	0,31
2 heures après ..	336	230	106	0,31
5 heures après ...	330	220	110	0,33
8 heures après ...	290	262	28	0,096

Ces résultats montrent déjà :

1. Qu'il n'y a pas d'élévation du taux polypeptidique dans les heures qui suivent la fistule d'Eck.

2. Que le taux polypeptidique du sérum peut diminuer au contraire à partir de la cinquième heure après l'intervention, pour remonter ensuite, sans que l'interprétation de ce phénomène nous apparaisse clairement à l'heure actuelle.

Cette chute de la polypeptidémie pourrait être due, soit à un trouble du métabolisme tissulaire dans les heures qui suivent l'intervention, soit à une réaction d'hyperactivité fonctionnelle d'un foie placé brusquement dans de nouvelles conditions circulatoires.

3. Que le taux de la polypeptidémie peut subir, dans certains cas, des variations brutales et fugaces qu'il faut saisir par des examens rapprochés.

B. — La polypeptidémie dans les jours qui suivent l'établissement de la fistule d'Eck

Nous avons examiné ensuite dans les jours qui suivent l'établissement de la fistule d'Eck les facteurs de variations du taux de la polypeptidémie.

a) EXPÉRIENCES A LA PEPTONE (1 gr. par kg)

Chien 11. — Poids : 21 kgr.

Ingestion de 21 gr. de peptone. — 16^e jour de fistule.

	N. total non protéique	N. polyp.	Indice de cliv.
	—	—	—
Avant	266	19	0,07
1 heure après	315	78	0,24
2 heures après	299	42	0,14

Chien 17. — Poids : 18 kgr.

Ingestion de 18 gr. de peptone. — 11^e jour de fistule.

	N. trichl.	N. phosph.	N. polyp.	Indice de cliv.
	—	—	—	—
Avant	302	242	60	0,19
1 heure après	380	302	78	0,20
2 heures après ...	346	297	49	0,14

Chien 26. — Poids : 28 kgr.

Ingestion de 28 gr. de peptone. — 12^e jour de fistule.

	N. trichl.	N. phosph.	N. polyp.	Indice de cliv.
	—	—	—	—
Avant	235	164	71	0,28
1 heure après	266	192	74	0,27
2 heures après ..	294	234	60	0,22

b) EXPÉRIENCES A LA POUDRE DE VIANDE (100 gr. par expérience)

Chien 17. — Poids : 17 kgr.

Ingestion de 100 gr. de poudre de viande. — 40^e jour de fistule.

	N. trichl.	N. phosph.	N. polyp.	Indice de cliv.
	—	—	—	—
Avant	215	154	61	0,28
1 heure après	375	290	85	0,22
2 heures après....	372	290	82	0,22

Chien 26. — Poids : 26 kgr.

Ingestion de 100 gr. de poudre de viande. — 65^e jour de fistule.

	N. trichl.	N. phosph.	N. polyp.	Indice de cliv.
	—	—	—	—
Avant.	190	143	47	0,24
1 heure après	310	293	72	0,23
2 heures après ...	389	290	99	0,25
3 heures après ...	324	290	104	0,26

Chien 38. — Poids : 22 kgr.

Ingestion de 100 gr. de poudre de viande. — 18^e jour de la fistule.

	N. trichl.	N. phosph.	N. polyp.	Indice de cliv.
	—	—	—	—
Avant	208	131	77	0,37
1 heure après . . .	266	180	86	0,32
2 heures après . . .	316	216	100	0,31
3 heures après . .	388	275	113	0,29

Ces constatations sur les chiens porteurs de fistule d'Eck, nous montrent, somme toute, que, soit avec la peptone, soit avec la poudre de viande, *leurs courbes sont approximativement les mêmes que celles des chiens normaux.*

La fistule d'Eck n'apporte donc pas à la traversée des peptides le trouble que, logiquement, on s'attendait à rencontrer.

MARTENS, dans son mémoire de 1931, a aussi étudié un chien porteur d'anastomose porto-cave.

L'administration de 3 gr. de peptone par kg. a élevé ses polypeptides de 2,72 pour 100 cc. à 8,83 en 45 minutes et 8,59 en 90 minutes, courbe que l'on retrouve à peu près semblable chez le chien 11 qui n'était pas porteur de fistule porto-cave. La constatation de MARTENS, antérieure à la nôtre, reçoit donc une ample confirmation dans nos expériences.

Nous nous sommes demandé, à la lecture de ces résultats, si vraiment le foie intervenait comme barrière d'arrivée. Les études simultanées que nous faisons avec SCHRUMPF sur la traversée du galactose nous montraient que la fistule d'Eck, même pratiquée correctement et sans aucune erreur, ne pouvait réaliser une exclusion du foie. La fonction polypeptidopexique du foie, comme la fonction galactopexique, ne se réalise pas du premier coup, à la première traversée, si l'on

peut dire. Le sang revient au foie par l'artère hépatique comme il revient chez le chien normal par la veine porte, et, dans ce mouvement de constant retour, dans ce brassage sanguin, le foie remplit sa fonction qui, en quelque sorte, s'étale dans le temps.

La fistule d'Eck en supprimant le premier acte, n'empêche pas la succession des actes suivants qui assurent la fonction, et, de cette façon, le chien porteur de fistule d'Eck, ne présente jamais les hautes courbes d'insuffisance polypeptidopexiques que présente le chien atteint d'une hépato-néphrite toxique.

Pour démontrer le phénomène de brassage sanguin, nous avons eu recours à l'expérience suivante : utiliser une substance à fixation et élimination électives par le foie, l'injecter par voie portale sans que, cependant, le foie ne soit exclu.

Chien 46. — Poids : 20 kgr.

Après avoir pratiqué une fistule biliaire sur le cholédoque, pour recevoir la bile de 10 m. en 10 m. dans des flacons contenant 10 cc. d'eau distillée, nous injectons dans la veine porte 5 cc. de Rose bengale à 20 mm. par cc., soit en tout 100 mm. de Rose bengale.

Élimination biliaire.

	Bile sécrétée en 10 m.	Taux colorant du R. B. en mm. par litre dans la dilution de 10 cc. d'eau distillée
	—	—
H + 10	* 2,5	25
+ 20	1,5	50
+ 30	2	75
+ 40	2	250
+ 50	2	100
+ 60	4	50

Cette étude prouve d'une façon manifeste le rôle d'arrêt et d'élimination du foie.

Calorimétrie sanguine

par mm.

par litre de plasma

Veine jugulaire

Veine porte

H + 10	62,5	
+ 20	43,5	33,3
+ 30	33,75	
+ 40		36
+ 50	31,28	31,25

L'étude de la traversée du Rose Bengale, substance éliminée en presque totalité par les voies biliaires, nous montre donc que pour réaliser cette élimination, le foie demande de multiples retours. C'est bien un brassage auquel on assiste. Bien entendu, ce phénomène dépend de la concentration des solutions employées, et c'est pour le rendre plus manifeste que nous avons utilisé des concentrations hautes et des doses massives. C'est, d'ailleurs, une notion classique que cette traversée est d'autant plus facile que les concentrations sont plus hautes. H. ROGER (12) a montré, par exemple, que le foie ne modifie pas la toxicité d'une solution de nicotine à 0,50 %, que l'injection soit faite par une veine périphérique ou par la veine porte, la dose mortelle est la même dans les deux cas ; elle oscille autour de 5 mgr. Mais si l'on emploie une dilution à 0,05 %, les résultats sont bien différents : pour tuer 1 kg d'animal, il faut introduire 7 mgr. par une veine périphérique et 14 mgr. par un rameau de la veine porte.

Cette expérience de ROGER nous explique la complexité du phénomène de la traversée hépatique par les substances hétérogènes et nous montre, somme toute, que la fonction pexique du foie se fait en quelque sorte lentement à l'occasion de multiples traversées, et c'est la raison pour laquelle la fistule d'Eck, qui ne réalise une exclusion que pour le premier passage, ne peut avoir d'influence suffisante pour modifier de façon notable la courbe de traversée des polypeptides.

c) EVOLUTION DE LA POLYPEPTIDÉMIE CHEZ LES CHIENS
PORTEURS DE FISTULES D'ECK
EN INTOXICATION CARNÉE

Depuis que l'on pratique des fistules d'Eck chez le chien, on connaît un syndrome clinique curieux. Il fut décrit dès le début dans le mémoire classique de HAHN, MASSEN, NENCKI et PAWLOW. Voici un de leurs premiers exemples :

Une chienne de 23,674 kgr. portant une fistule d'Eck, reçoit chaque jour 900 cc. de lait avec 150 gr. de poudre de viande. Après ingestion de 200 cc. de poudre de viande, elle présente de la somnolence, de l'ataxie des membres inférieurs, de la torpeur, ou parfois, de l'excitation avec ataxie et amaurose, puis coma.

Ce syndrome peut être obtenu aussi bien avec de la viande fraîche ou cuite de divers animaux, avec de la viande de chien, avec de la poudre de viande.

Mais il faut de grosses quantités de viande pour l'obtenir avec certitude :

- Certains animaux résistent malgré des prises abondantes et prolongées.
- D'autres ont une répulsion spontanée et, si on les nourrit artificiellement, ils vomissent.
- Assez souvent, des animaux qui ont déjà été intoxiqués, conservent une répulsion pour la viande.
- Une deuxième intoxication survient d'autant plus facilement que la première a été plus grave et l'intervalle plus faible.
- Les maigres font plus facilement de l'intoxication.

Symptômes.

Le début est lent et progressif.

a) Dans un premier stade, l'animal est anormalement tranquille; il reste accroupi dans un coin de sa cage,

sans manger. Si on l'oblige à marcher, il paraît un peu ataxique.

b) Dans un deuxième stade, les troubles nerveux deviennent évidents :

troubles moteurs : démarche chancelante, ou même paralysie;

troubles sensitifs : le pincement le plus fort ne provoque aucune réaction;

troubles sensoriels et psychiques : ils semblent ne pas voir, et se cognent partout; ils ne réagissent plus à l'appel; ils ne reconnaissent plus la nourriture même quand on leur met le museau dedans; ils ne boivent pas spontanément; assez souvent même, ils peuvent présenter un véritable état de *catalepsie*;

état des réflexes : les tendineux sont conservés, les cutanés des oreilles sont exagérés, les pupilles réagissent rapidement à la lumière;

état somatique : le pouls et la respiration sont normaux; l'animal n'avale pas sa salive.

c) Dans le troisième stade, surviennent des *crises convulsives*, légères ou graves, longues ou courtes, mais généralisées, et sans prodromes, analogues aux crises d'épilepsie. Souvent au début, les convulsions peuvent prédominer à la tête et à la nuque.

Entre les crises, l'animal fait de grandes respirations, essaie de vomir; la conscience peut ou non revenir entre les accès; la muqueuse buccale est intacte, la salive abondante.

d) Dans un quatrième stade, l'animal entre *dans le coma*, qui peut être encore coupé de crises convulsives, et la mort survient, habituellement, en 2-3 jours, parfois en 6-7.

Toutefois, le syndrome peut rétrograder à tous les stades, sauf généralement au stade comateux.

Anatomie pathologique.

L'autopsie des animaux morts d'intoxication carnée ne montre rien d'autre que ce que nous avons vu pour la fistule d'Eck en général.

Ces symptômes d'intoxication carnée disparaissent rapidement si on supprime à temps la viande, et si on augmente l'alimentation hydrocarbonée. Avec l'administration quotidienne de 60 à 80 grs de sucre et un litre de lait, ces symptômes nous ont toujours semblé disparaître.

CHIEN 11. — *Poids : 19 kgr. 500.*

A 26 jours de sa fistule reçoit pendant 3 jours 100 gr. de viande. Il est couché dans le fond de sa cage en pleine torpeur, avec peine on le met sur ses pattes, il reste très faible de son train postérieur. Quelques jours plus tard, l'administration de 40 gr. de sucre et de 1 litre de lait a fait disparaître en partie au moins le syndrome nerveux de torpeur avec ataxie du train postérieur.

Au moment de son intoxication carnée, on fait une recherche des polypeptides sans prise de peptone.

N. trichl.	N. phosph.	N. polypept.	Indice de clivage
—	—	—	—
308	232	71	0,23

La même expérience est répétée sur le chien 17.

CHIEN 17. — *Poids : 17 kgr.*

25^e jour de fistule. Depuis 5 jours reçoit 100 gr. de viande par 24 heures. Torpeur, ataxie avec fibrillations musculaires dans les masses du train postérieur.

N. trichl.	N. phosph.	N. polypept.	Indice de clivage
—	—	—	—
400	292	106	0,26

Après un régime sucré et lacté, cet animal reprend un meilleur état. Nous recommençons l'expérience le 60^e jour de la fistule : 4 jours avec 100 gr. de viande par jour. L'état de torpeur reparaît avec ataxie profonde du train postérieur.

Glycémie; sang artériel = 0,90.

Serine $\frac{0}{100}$ = 24. Globuline $\frac{0}{100}$ 24,7. S/G = i. S+G = 48,7.
(Mlle GOTHÉ.)

N. trichl.	N. phosph.	N. polypept.	Indice de clivage
—	—	—	—
277	112	85	0,30

CHIEN 17. — Poids : 17 kgr.

3 jours à 100gr. de viande. — 33^e jour de fistule.

Serine $\frac{0}{100}$ = 49. Globuline $\frac{0}{100}$ = 36,8. S/G = 1,33.
S+G = 85,8.

N. trichl.	N. phosph.	N. polypept.	Indice de clivage
—	—	—	—
190	142	47	0,24

Si l'on se rappelle que le chien normal présente avant toute ingestion protidique avec notre technique, un taux polypeptidique qui varie de 60 à 80, et un indice de clivage de 0,29 à 0,32, on voit que les chiens en intoxication carnée ne présentent pas un taux polypeptidique très anormal, le taux de 106 constaté dans la deuxième expérience peut s'observer chez le chien normal (47) après l'ingestion de 100 gr. de poudre de viande.

Il faut donc conclure que les accidents toxiques observés chez le chien porteur de fistule d'Eck, après alimentation carnée, ne sont pas dus à une intoxication polypeptidique d'origine digestive.

La pathogénie de cette intoxication par la viande a donné lieu, par ailleurs, à de nombreuses discussions. FISCHLER y insiste dans un volumineux travail sur la physiologie et la pathologie du chien (1925). Il attribue ce syndrome d'intoxication à une alcalose : l'insuffisance de clivage des protides entraîne la formation de produits fortement alcalins.

GEBARDT et FRICKE mentionnent que le temps que met l'intoxication à apparaître semble indépendant de

la qualité de la viande donnée. L'adjonction d'extrait de foie ne hâte ni ne retarde l'apparition de cette intoxication.

D'autres auteurs, BALO et BELA KÖRPÄRÖ notent l'existence de lésions encéphaliques siégeant au niveau des corps striés. L'inoculation de fragments de cerveau à des animaux sains n'a pas permis de reproduire cette intoxication; ce qui permet à ces auteurs d'éliminer la nature infectieuse de cette encéphalite.

Quoi qu'il en soit, retenons que ce syndrome d'intoxication carnée ne s'accompagne pas d'une augmentation du taux de la polypeptidémie.

Nous avons trouvé à l'autopsie de ces animaux, des lésions du parenchyme hépatique dont l'importance varie avec la durée de survie avec la fistule.

CHIEN 95 B. — 28 kgr.

Après une survie de 8 jours :

L'examen histologique montre une dégénérescence granulo-graisseuse surtout à la partie moyenne du lobule et des figures de dégénérescence atrophique.

Au niveau de la rate, légère splénite jaune.

CHIEN 6. — 15 kgr.

Après une survie de 9 jours :

Congestion centro-lobaire, dégénérescence granuleuse étendue, avec nombreux foyers de dégénérescence graisseuse. Surcharge pigmentaire des cellules de KUPFER. Dégénérescence atrophique avec pycnose.

Sur la rate, congestion diffuse avec réaction scléreuse.

CHIEN 17 B.

Survie de 29 jours.

Le foie est petit; congestion notable avec dégénérescence atrophique et homogène de la portion centrale du lobule. Autour de

l'espace porte : quelques figures de dégénérescence granuleuse et vacuolaire. Légère réticulose périportale.

CHIEN 11. — 25 *hgr.*

Survie de 35 jours.

Le foie^e est en dégénérescence granuleuse et vacuolaire des cellules hépatiques de tout le lobule avec segmentation trabéculaire. Dans la région moyenne : grands amas de dégénérescence granuleuse. Au voisinage de l'espace porte : amas vacuolaire de dégénérescence grasseuse.

CHIEN 38. — 22 *hgr.*

Survie de 54 jours.

Pas de modification de la charpente hépatique. Diminution notable de la grosseur des travées. Dégénérescence granuleuse et grasseuse prédominant au centre du lobule. Légère surcharge pigmentaire des cellules de KUPFER.

CHIEN 17. — 22 *hgr.*

Survie de 60 jours.

Foie jaune et atrophie, grande dégénérescence grasseuse de tout le lobule gagnant vers les régions voisines de l'espace porte qui ne sont qu'en dégénérescence granuleuse. Surcharge pigmentaire des cellules de KUPFER avec pigments ocre. Disparition complète du chondriome dans toutes les cellules en voie de dégénérescence, sauf autour de l'espace porte.

Au niveau de la rate, grande macrophagie globulaire et pigmentaire. Sclérose en formation de la pulpe splénique.

CHIEN 114 B. — 20 *hgr.*

Survie : 87 jours.

Le foie est en dégénérescence granulo-grasseuse étendue à tout le lobule mais prédominante à la région moyenne et au centre du lobule. Au voisinage de l'espace porte, dégénérescence granuleuse

moins vacuolaire avec figure d'homogénéisation avec ou sans pycnose. Légère cirrhose extensive de cette région.

La rate est congestive avec pulpe scléreuse et amas ocre.

CHIEN 26. — 25 *hgr.*

Survie de 114 jours.

Le foie est en dégénérescence granulo-graisseuse de tout le lobule prédominant nettement au centre du lobule. Autour de l'espace porte domine la dégénérescence granuleuse. Pas de réaction des cellules de KUPFER, pas de réaction scléreuse de l'espace porte. En somme, grosse dégénérescence grasseuse, mitochondries transformées en granulas et souvent chondriolyse.

Dans l'ensemble, nous observons des lésions à point de départ centro-lobulaire, d'abord de dégénérescence granuleuse et ensuite granulo-graisseuse et grasseuse.

Ces lésions ne s'installent pas immédiatement; elles sont progressives et paraissent d'autant plus marquées que la fistule est établie depuis plus longtemps. Elles sont trop lentes à s'établir pour pouvoir être attribuées à un trouble circulatoire lié à l'établissement de la fistule : suppression de l'apport du sang porte au parenchyme hépatique.

Elles semblent secondaires à une atteinte profonde de l'état général. Ces chiens fistulisés se comportant en somme comme s'ils étaient en état d'inanition.

LA POLYPEPTIDÉMIE AU COURS DES HÉPATECTOMIES

Dans une seconde série d'expériences, nous avons fait chez le chien des :

Hépatectomies totales

pour apprécier les modifications de la polypeptidémie à la suite de ces interventions.

D'autres tentatives d'hépatectomie ont été faites :

Soit en un temps avec canule de Payr d'anastomose entre la veine rénale gauche et la veine porte, ce qui a l'inconvénient, en supprimant un rein, d'apporter des causes d'erreurs supplémentaires aux expériences.

Soit en plusieurs temps, comme MANN et MAGATH qui, d'abord, font une fistule d'Eck inversée avec ligature de la veine cave inférieure, au-dessus de l'anastomose. L'hypertension portale ainsi créée tend à développer des circulations collatérales. Dans un deuxième temps, trois ou quatre semaines après : ligature de la veine porte au hile hépatique. Dans un troisième temps, enfin : ablation du foie.

Ces différentes techniques présentent l'inconvénient, d'une part, de nécessiter l'ablation d'un rein ou de créer, d'autre part, un certain degré d'hypertension portale qui entraîne, dans le territoire porte, des lésions propres à troubler profondément les résultats des expériences.

Au point de vue technique, l'hépatectomie en plusieurs temps expose à des accidents de thromboses vasculaires, n'aboutit pas toujours à l'établissement d'une circulation collatérale suffisante. Au cours du dernier temps, souvent l'animal meurt d'hémorragie.

C'est pourquoi, nous avons essayé de réaliser des hépatectomies sans interrompre ni le courant cave, ni

le courant porte, opérations faites en un seul temps sans canule.

Partant de notre technique de fistule d'Eck, suivant le procédé du fil en anse que nous avons exposé précédemment, nous avons essayé, après l'établissement de la fistule, de décortiquer la veine cave de haut en bas dans son trajet rétro-hépatique, parce que les grosses veines sus-hépatiques semblaient la clé de l'abaissement du foie. Mais, en réalité, ceci nous faisait perdre le contact de la veine cave, et nos pinces ne pouvaient être placées qu'à l'aveuglette. Le contact de la veine nous semble alors le fil conducteur qu'il était indispensable de suivre pendant toute l'hépatectomie.

Nous avons alors suivi, de bas en haut, le bord droit de la veine en liant successivement les veines sus-hépatiques à leur abouchement cave. Ce procédé nous a permis les premières hépatectomies, mais il est resté hérissé de nombreuses difficultés : danger d'embolie gazeuse, quand on prend les veines sus-hépatiques gauches de droite à gauche; encombrement par toute la masse du foie réclinée du même côté.

Nous avons abouti à notre technique actuelle par hémi-section qui consiste à diviser la difficulté en profitant de la minceur du parenchyme hépatique entre les éléments du foie et la face antérieure de la veine cave, en regard de la faille qui sépare le lobe droit du lobe vésiculaire.

Après cette hémi-section, après la section du pédicule hépatique et des ligaments, chaque moitié du foie ne tient plus à la veine cave que par les veines sus-hépatiques et une zone d'adhérences parenchymateuses qui ne saignent pas puisque tout apport sanguin leur est enlevé.

TECHNIQUE DE L'HÉPATECTOMIE

Nous choisissons, de préférence, des chiens de 20 à 25 kilos.

La préparation est la même que pour la fistule d'Eck.

L'anesthésie au chloralose, tout en conservant ses avantages, nous a paru ici ajouter au choc déjà considérable de l'hépatectomie. C'est pourquoi nous lui préférons l'anesthésie à l'éther qui permet un réveil rapide dès la fin de l'intervention.

Incision et voie d'abord.

Nous avons pratiqué toutes nos hépatectomies totales sur les chiens, par une incision en V renversé sous tout le rebord costal droit et la moitié interne du rebord costal gauche.

Il nous semble, toutefois, que sur la chienne où rien n'empêche de faire une incision médiane très longue, on pourrait opérer par cette voie avec avantage. Chez le chien, les organes génitaux couvrent la moitié ou le tiers inférieur de la distance xypho-pubienne.

Fistule d'Eck.

Nous l'avons pratiquée par la méthode du fil en anse que nous avons décrite précédemment en terminant, comme d'habitude, par la ligature de la veine porte au-dessus de l'abouchement des veines pancréatiques, à l'aide d'une grosse soie (ce temps en principe inutile, puisque nous allons lier ensuite tout le pédicule hépatique, réalise pour nous une vérification du bon fonctionnement de notre anastomose).

Ligature du pédicule hépatique.

Nous lions ensuite l'ensemble du pédicule hépatique avec une grosse soie. Il arrive souvent qu'à cette ligature échappe l'artère d'un lobe postéro-gauche que nous devons lier plus tard.

Nous plaçons au-dessus de la ligature, et de gauche à droite sur le pédicule, une pince de Kocher courbe, et nous coupons entre le fil et la pince.

Hémi-section.

L'aide refoulant le lobe vésiculaire expose le hile du foie en regard du passage de la veine cave; en ce point, la couche de tissu hépatique entre le hile et la veine est presque réduite à zéro, et l'on glisse sous les éléments du hile se rendant au lobe droit, deux pinces de Kocher courbes entre lesquelles on coupe.

On a alors sous les yeux toute la veine cave avec, à droite d'elle, le lobe droit, et, à gauche, le reste du foie.

Extirpation du lobe droit.

Après avoir coupé le court ligament triangulaire droit, il ne tient plus que par ses petites veines sus-hépatiques et l'adhérence du tissu hépatique à la veine. En grattant prudemment au ciseau-mousse au contact de la veine cave, on arrive à isoler suffisamment les zones où s'abouchent les veines sus-hépatiques pour placer sur elles des pinces de Kocher courbes (3 ou 4), et couper au ras de celles-ci. On les remplace immédiatement par des ligatures pour libérer le champ opératoire.

Extirpation du reste du foie.

Nous commençons par le libérer, autant que possible par section au ras du tissu hépatique, des ligaments suspenseurs, triangulaire gauche et gastro-hépatique. Il arrive que nous ayons encore à lier à ce moment, une artère hépatique destinée au lobe de Spiégel gauche.

Puis nous plaçons sur les deux grosses veines sus-hépatiques et à distance du diaphragme et de la veine cave deux pinces courbes de Kocher et nous coupons; le foie s'abaisse alors de façon appréciable et on peut le saisir, ce qui facilite sa dissection d'avec la veine cave, dissection un peu grossière ayant surtout pour but de permettre de placer sur les petites veines sus-hépatiques restantes, 3 ou 4 pinces de Kocher courbes, au ras

de la veine cave et de couper à ce moment les dernières connexions du foie.

Ainsi, après ablation du foie, subsiste un vaste espace libre sous la coupole diaphragmatique, au devant de la veine cave, dont le calibre est respecté. Nous comblons cet espace par un champ abdominal imbibé de sérum physiologique et fixé à la paroi antérieure pour maintenir au lieu et place du foie, l'équilibre du diaphragme dans son jeu respiratoire.

Fermeture de la paroi en un plan.

Dans les heures qui suivent, s'il y a lieu, injections intraveineuses de sérum toutes les deux heures et huile camphrée.

RÉSULTATS

Cette technique nous a permis des hépatectomies totales et rapides, l'intervention ne durant que 20 à 25 minutes après l'établissement de la fistule d'Eck, soit en tout, 80 minutes environ.

Dans 35 % des cas, nous avons eu des survies de 3 heures après ligature du pédicule hépatique, c'est-à-dire après l'hépatectomie physiologique.

Dans 35 % des cas, la survie a atteint 5 à 6 heures, permettant de plus amples explorations fonctionnelles.

Les morts au cours de l'intervention sont dues au choc opératoire, à des accidents d'anesthésie, à des hémorragies par déchirure des veines sus-hépatiques à leur terminaison cave. Mais l'ouverture de ces veines expose bien plus à des embolies gazeuses, non toujours mortelles d'ailleurs.

Il faut prendre garde, en outre, à l'extrême minceur du diaphragme, surtout au niveau du centre phrénique et à la présence du cul-de-sac pleural qui descend jusqu'à la face postérieure de l'appendice xyphoïde. Cette technique, malgré ses difficultés, nous a donné des survies suffisantes qui permettent, en outre, de laisser

l'animal dans de meilleures conditions expérimentales pour les explorations qu'on veut réaliser.

Une heure après l'opération, l'animal paraît normal, reste ainsi pendant quelques heures, se promène, répond à l'appel, s'intéresse aux autres chiens, boit de l'eau et parfois mange.

Les accidents terminaux ont une apparition soudaine et une évolution rapide : d'abord faiblesse musculaire, ne peut tenir debout, puis bientôt, complètement inerte, en même temps diminution et perte des réflexes.

Puis apparition de crampes musculaires, réapparition des réflexes ; l'animal présente quelques convulsions et meurt.

Parfois ces accidents sont d'une telle brutalité qu'ils réalisent une véritable mort subite. La survie peut être prolongée par l'injection intraveineuse de sérum glucosé.

Après l'ablation du foie, le pouls devient plus rapide, la respiration est accélérée et à la phase terminale, tend à prendre le rythme de CHEYNE-STOKES.

La sécrétion urinaire est très diminuée.

Pendant les heures de survie, il est une notion actuellement classique que l'hépatectomie totale fait augmenter notablement l'azote résiduel et diminue rapidement le taux de l'urée sanguine qui, dans les expériences de MANN et MAGATH dont l'hépatectomie est pratiquée en trois temps, peut descendre à 0,28 et même à 0,017. Nous avons repris les études de l'hépatectomie totale et porté notre attention sur l'évolution des polypeptides sanguins. Il nous a toujours semblé, dans nos expériences, que l'urée sanguine ne s'abaissait pas dans ces proportions prévues ; c'est, qu'en effet, le chien hépatectomisé dans les conditions où nous avons opéré avec PALMER (technique en un temps et sans canule, de façon à ne jamais augmenter la tension portale) présente une oligurie profonde qui empêche l'élimination de hautes doses d'urée et établit ainsi une stagnation uréique sanguine qui compense et même parfois dépasse le taux uréique primitif. Voici un exemple :

CHIEN 70

Hépatectomie totale en un temps

	Urée xanthydrol
Avant	0,41
3 h. 1/2 après	0,47
5 heures après	0,51

Voyons les résultats obtenus après l'hépatectomie totale :

Temps	N. trichl.	N. phosph.	N. polyp.	Indice de cliv.
—	—	—	—	—
Chien 55 :				
1 heure avant....	350	247	103	0,29
1 heure après....	508	425	83	0,16
3 heures après ...	578	425	153	0,26
5 heures 3/4 après	640	492	148	0,26
Chien 67 :				
avant....	331	245	86	0,26
3 heures après...	387	322	65	0,16
Chien 70 :				
avant...	313	234	79	0,25
5 heures après...	467	332	135	0,28
Chien 71 :				
avant...	338	257	66	0,19
2 heures après...	448	318	130	0,29
Chien 74 :				
avant...	263	185	78	0,29
2 heures après...	400	283	117	0,29

Si on parcourt avec soin ce tableau, on s'aperçoit que sauf l'expérience 2 sur le chien 67, tous les animaux ont présenté dès la deuxième et troisième heure (et ceci malgré les dilutions du sérum par les injections de sérum glucosé chargé de maintenir le taux glycémique),

une élévation manifeste des polypeptides qui augmentent entre la deuxième et la cinquième heure.

H 1	50 mgr.
H 3	56 mgr.
H 4	64 mgr.
H 5	39 mgr.

Ce sont des progressions obtenues sans aucune absorption digestive carnée ou peptonée. Mais l'élévation de ces polypeptides est accompagnée, comme dans les troubles du fonctionnement rénal coexistant, d'une élévation de l'azote total non protidique, d'où l'absence le plus souvent, d'une élévation de l'indice de clivage.

Ces constatations sont d'un haut intérêt. Et malgré le peu de durée de ces expériences (résultat d'un trouble du métabolisme sucré d'autant plus marqué dans nos expériences que nous avons conservé d'une manière plus absolue l'intégrité fonctionnelle du pancréas) on peut affirmer que, dans presque tous les cas, on assiste à une élévation du taux des polypeptides par suite de la suppression de leur métabolisme par le foie. Ces polypeptides sont certainement engendrés par les phénomènes d'autolyse tissulaire, comme le prouve la vacuité constatée du tube digestif. On peut dire que si l'étude des fistules d'Eck ne nous a pas apporté de constatations proprement caractéristiques, les hépatectomies nous font observer le rôle précis du foie dans la transformation des polypeptides. Et de plus en plus, on saisit les analogies qui rapprochent à ce sujet le métabolisme du chien hépatectomisé de celui du sujet atteint de grande insuffisance hépatique, avec cette réserve cependant, que dans l'hépatectomie, l'élévation de l'azote total non protidique est plus proportionnelle et n'entraîne pas comme corollaire une élévation de l'indice de clivage.

Comment devons-nous interpréter l'évolution de ces accidents qui surviennent après l'hépatectomie totale. Si l'intoxication polypeptidique paraît jouer un rôle important, elle n'est pas seule en cause :

La glycémie est constamment en diminution croissante

(dosage fait par Maurice HERBAIN avec la méthode de BAUDOIN). La chute glycémique est beaucoup plus franche que dans les hépatectomies qui s'accompagnent d'une hypertension portale. Nous avons vu une fois le chiffre glycémique passer en 2 heures de 0,81 à moins de 0,20 au moment de la mort.

Il faut pour conserver les animaux faire précocément et régulièrement toutes les deux ou trois heures environ des injections de 0,40 à 0,50 par kilog. En trois heures, malgré les injections, le sucre tombe de 47 à 16 cg. pour mille. Cette hypoglycémie rapide ne peut être empêchée que par des doses considérables de glucose. C'est ainsi qu'un de nos animaux passe de la 3^e à la 6^e heure de 0,43 à 0,32 de glycémie et succombe avec des phénomènes convulsifs et spasmodiques, tandis qu'il était sur ses pattes jusqu'à la 4^e heure et cela malgré l'injection intraveineuse à la 3^e heure de 0,31 de glucose par kilog.

Un des dangers qui menacent la survie des hépatectomisés est bien l'hypoglycémie qui se montre, avec notre technique, plus brutale et plus massive qu'avec celle qui entraîne de façon passagère et prolongée une hypertension portale. Nous nous demandons si ce caractère ne résulte pas d'une influence hypoglycémianté pancréatique d'autant plus active et manifeste que l'on aura respecté, au cours de l'intervention, l'intégrité fonctionnelle du pancréas.

INFLUENCE DE LA SPLENECTOMIE SUR LA GLYCÉMIE APRÈS HÉPATECTOMIE

Cependant nous avons complètement transformé la courbe de glycémie de ces chiens hépatectomisés par l'ablation concomitante de la rate.

Le rôle de la rate dans le métabolisme des hydrates de carbone est connu depuis les constatations de Ch. RICHET, en 1923, sur les chiens dératés soumis à des régimes divers et depuis les observations de H. BIERRY, F. RATHERY et Mlle L. LEVINA, en 1924, sur l'augmentation du sucre libre et du sucre protidique après splénectomie chez le chien.

Les constatations que nous venons de faire chez le chien hépatectomisé en un temps suivant notre technique, apportent une nouvelle confirmation à cette opinion. Tandis que chez le chien hépatectomisé avant toute injection de glucose, nous observons rapidement, dans les deux premières heures, une chute rapide du glucose sanguin, chez les chiens à qui au préalable et durant la même intervention on a enlevé la rate, la courbe de glycémie ne signale qu'une légère descente.

Nous avons observé que la splénectomie préalable empêchait en partie la chute glycémique et rendait plus efficaces les injections de glucose. Dans trois expériences, car nous en éliminons une où un pneumothorax opératoire léger et ponctionné compromet l'exactitude de l'expérience, l'injection de glucose augmente plus facilement la glycémie; avec 4 gr. de glucose, on peut doubler en deux heures la glycémie, avec 2 gr. on la ramène à son taux préopératoire. Signalons cependant, dans notre dernière expérience, qu'après une chute de 2 cgr. pendant les deux premières heures sans glucose, deux injections massives de glucose, en tout de 20 gr. n'ont pas élevé ensuite le taux glycémique de plus de 8 cgr. au-dessus du taux initial. Cette constatation prouve que le phé-

nomène de glycolyse existe cependant, mais se trouve ralenti seulement par la splénectomie.

TAUX DE CHUTE GLYCÉMIQUE DES DEUX PREMIÈRES HEURES

Hépatectomie totale

Expériences	Poids en kgr.	Heures	Glycémie	Glucose injecté en gr.
—	—	—	—	—
Chien 55	24	0	0,53	
		1	0,27	3
		3	0,37	6
		6	0,43	
Chien 67	23	0	0,63	0
		3	0,37	
Chien 70	26	0	0,64	
		4	0,42	7
Chien 74	21	0	0,81	0
		2	0,20	
Chien 75	20	0	0,90	
		3	0,43	8
		5 1/2	0,32	

Hépatectomie totale après splénectomie

Expériences	Poids en kgr.	Heures	Glycémie	Glucose injecté en gr.
—	—	—	—	—
Chien 71	22	0	0,73	4
		2	1,75	
Chien 77	15	0	0,79	
		1	2,22	6
			mais asphyxie	
Chien 79	16	0	0,90	
		1	0,75	2
		2	0,90	
Chien 88	21	0	0,75	
		2	0,73	sans glucose
		4	0,83	20
		5	0,79	

Le rôle de l'hépatectomie totale seule semble, en quelque sorte, déchaîner l'insulino-sécrétion sur un organisme non protégé. La glycolyse a la même brutalité que celle qui suit les injections veineuses d'insuline

à dose limite. Le glucose injecté disparaît comme par enchantement dans la circulation. Ce glucose ne passe dans les urines qu'en petites parties, en raison de l'oligurie constante. On ne peut attribuer cette glycolyse à une simple suppression du foyer glycoformateur que constitue le parenchyme hépatique. Force est donc de considérer l'hépatectomie comme libérant d'une façon anarchique l'insulino-glycolyse tissulaire.

Mais alors, comment agit la rate, puisqu'il suffit de l'enlever pour freiner cette glycolyse ? On ne peut supposer que cette splénectomie a compromis l'insulino-sécrétion pancréatique. Les relations anatomiques de la rate et du pancréas chez le chien n'autorisent guère une semblable hypothèse. Avec les expériences de Ch. RICHET, avec celles de BIERRY, RATHERY et LEVINA, on pouvait admettre l'influence de la rate sur la fonction hépatique, la rate ayant pour but d'activer la glycopexie hépatique.

Nos expériences sur l'hépatectomie totale montrent que l'influence de la rate porte plus loin que le foie. La rate semble, en quelque sorte, rendre plus efficace l'action de l'insuline au niveau des tissus. C'est une hypothèse qui demande confirmation, mais qui paraît vraisemblable, d'après nos expériences.

MANN étudie, d'autre part, chez les chiens hépatectomisés l'action de différents produits : saccharose, lactose, lévulose, insuline, chlorure et sulfate de sodium, carbonate et bicarbonate de soude, acide lactique et acide acétique, extrait hypophysaire, glycocolle, et il conclut à l'absence de modification de l'équilibre acido-basique. Il note une certaine action du maltose, de la dextrine et du galactose, dont l'effet est plus lent et plus incertain que celui du glucose. D'autre part, cet auteur a tenté l'ablation simultanée du foie et du pancréas. Tout se passe comme dans une hépatectomie simple, mais les accidents apparaissent plus précocement. Il conclut que le foie est aussi indispensable pour maintenir l'équilibre glycémique sur un animal pancrétectomisé que sur un animal normal.

LA POLYPEPTIDÉMIE AU COURS DES AUTOLYSES VISCÉRALES

Nous avons étudié ensuite les troubles du métabolisme des polypeptides qui peuvent survenir au cours d'une autolyse viscérale.

1° Autolyse de la rate.

Nous avons choisi d'abord l'autolyse de la rate, parce que celle-ci pouvait être facilement réalisée par des écrasements successifs et aseptiques et parce que les connexions vasculaires entre la rate et le foie permettent de mettre en valeur le comportement de cet organe lors de la libération des polypeptides par protéolyse splénique.

Ces écrasements provoquent des hématoses et ultérieurement des scléroses dont nous avons pu suivre l'évolution histologique.

Nous avons dosé la polypeptidémie dans les heures qui suivent un écrasement splénique, celui-ci étant réalisé par une pince à forcipressure placée transversalement sur la rate et y traçant des sillons d'écrasement presque contigus, au nombre de 20 à 30 environ.

Dans ces conditions, nous avons trouvé :

	Avant	2 heures après	4 heures après	6 heures après
N. polypeptidique ..	82	68	101	95
Indice de clivage ..	0,35	0,25	0,35	0,32

Ensuite, ayant réalisé avec GAYDOS plusieurs écrasements successifs, nous avons cherché s'ils parvenaient à augmenter le taux des polypeptides.

Chien 31. — Poids : 17 kgr.

Ecrasement de la rate le 13 janvier 1932, le 29 janvier 1932 et le 20 février 1932. Une biopsie hépatique montre la surcharge en hémosidérine des cellules de Kupffer.

Le 14 mars 1932 :

N. trichl.	N. phosph.	N. polypept.	Indice de cliv.
—	—	—	—
208	138	70	0,33

Chien 39. — Poids : 22 kgr.

Ecrasement de la rate le 15 février 1932, le 4 mars 1932 et le 14 mars 1932.

N. trichl.	N. phosph.	N. polypept.	Indice de cliv.
—	—	—	—
234	145	89	0,38

Dans ces trois cas, la polypeptidémie n'est pas suffisante pour qu'on puisse parler d'anomalie, seulement on peut enregistrer, dans les deux derniers, une élévation du rapport de l'azote polypeptidique sur l'azote total non protéique.

2° Autolyse du foie

D'autre part, nous avons essayé de réaliser chez le chien des lésions de nécrobiose localisée du parenchyme hépatique et de voir leur retentissement sur l'état général et leur action sur le taux de polypeptidémie.

La toxicité des produits d'autolyse hépatique a déjà été étudiée. Si l'on extirpe le foie d'un animal que l'on vient de sacrifier et si, en le mettant à l'abri de toute infection extérieure, on le place dans une étuve, on constatera qu'après une première période où il reste dur, dans une seconde période, il se ramollit et se dissout : un liquide brunâtre exsude et sa quantité va en augmentant. En quinze jours, la moitié du foie est dissoute. Le processus se continue ensuite, mais plus lentement. Il ne persistera plus environ que le quart ou le cinquième de l'organe.

C'est une véritable auto-digestion, suivant l'expression de SALKOVSKI, qui, le premier, attira l'attention sur ces faits.

JACOBY, qui en a poursuivi l'étude, propose le terme d'autolyse, qui est généralement admis aujourd'hui.

La température qui convient le mieux est celle de toutes les autolyses, celle du corps ; un chauffage à 55° pendant une demi-heure retarde le phénomène de plusieurs jours. Une température à 65° pendant une demi-heure l'empêche complètement.

La caractéristique chimique de l'autolyse consiste en une série de transformations digestives. Le glycogène donne du glucose qui disparaît après avoir fourni une certaine quantité d'acide lactique (ROGER), et les albumines se transforment en albumoses, peptones et acides aminés.

On admet généralement que l'autolyse met en liberté des produits toxiques. JACOBY pratique la ligature des vaisseaux d'un lobe du foie ; celle-ci donne naissance à des produits toxiques qui entraînent rapidement la mort. C'est surtout au stade initial que les produits autolytiques exercent une action aussi grave. La toxicité diminue au fur et à mesure que le processus se prolonge.

D'autre part, la toxicité des produits d'organes, de foie par exemple, préparés à froid, tient surtout aux substances protéiques puisqu'elle diminue par le chauffage.

Si on les fait simplement bouillir, on obtient un liquide très actif; il faut, dans ces conditions, pour entraîner la mort, injecter à l'animal l'extrait de 41 grammes de foie (BOUCLARD). Mais si on soumet les tissus à un chauffage plus intense et plus prolongé, on obtient un extrait bien moins actif, tuant un animal analogue à la dose de 167 grammes.

Nous avons réalisé chez le chien ces lésions de nécrose hépatique par ligature de pédicules vasculaires.

Avec R.-G. PALMER, nous avons lié les branches des pédicules vasculaires au hile du foie en prenant dans nos ligatures, soit : veine et artère, soit : artère seulement, en laissant en dehors d'elles les voies biliaires. La disposition des vaisseaux chez le chien, où ils sont divisés en pédicules propres à chaque lobe, rendait relativement faciles ces opérations où nous pouvions, chaque fois, prévoir approximativement l'étendue du parenchyme hépatique qui serait lésé.

Chien 30 C. — Poids : 12 kgr. 500.

Dissection de la bifurcation portale et ligature de tout ce qui est à droite de celle-ci, c'est-à-dire, branche portale droite avec les artères, en laissant en dehors d'elles les voies biliaires.

Chien sacrifié au bout de 22 heures, en proie à une asthénie profonde. Température à 41; pouls à 160.

Examen histologique :

a) Foie : Nécrose dégénérative intense, avec disparition des noyaux dans la plus grande partie de la lésion.

b) Rein : Tuméfaction trouble des tubes contournés et images vacuolaires.

	Avant	22 heures après
	—	—
Glucose.	0,81	0,52
Polypeptides.	25	152
I. clivage.	0,07	0,27

Chien 49 C. — Poids : 10 kgr.

Ligatures de pédicules vasculo-nerveux des lobes droits, mort 24 heures après.

A l'examen du foie : lobe droit flasque, couleur feuille morte, à la coupe : bouillie grumeleuse; lobes gauches normaux.

Histologie :

a) Au centre des lésions : nécrose massive de tout le parenchyme les noyaux ne sont pas colorables, les cellules sont rétractées, détachées les unes des autres, souvent granuleuses et vacuolaires. Veines distendues.

b) Dans la zone saine en apparence, l'examen histologique ne montre pas de nécrose, mais cependant une dégénérescence granuleuse de tout le lobule tendant à l'homogénéisation avec pycnose.

Le centre du lobule présente nettement des dégénérescences vacuolaires. Caillot au centre d'une veine distendue.

c) Rein : lésions irrégulières des tubes contournés avec quelques cylindres granuleux.

d) A l'examen des surrénales : dégénérescence des cellules de la région spongiocytaire. Le centre est dissocié.

Dosage :

	Avant	Après 9 ^e heure
	—	—
Glycémie.	0,96	0,98
Polypeptides.	17	68
I. clivage	0,04	0,14

Chien 50 C. — Poids : 13 kg. 500.

Ligatures du pédicule vasculaire du lobe droit.

A l'examen du foie : lobes droits : couleur feuille morte, flasques, laissant à la coupe un exsudat brunâtre. Lobes gauches d'aspect normal.

Histologie : Disparition des noyaux; cellules homogènes et granuleuses dissociées les unes des autres. En foie sain : trabécules conservés, noyaux colorables; quelques dégénérescences granuleuses péri-portales. Congestion centro-lobulaire avec atrophie. Dégénérescence granuleuse et vacuolaire. Images macrophagiques au niveau des cellules de Kupffer.

A l'examen de la rate : Nécrose à tendance hémorragique.

A l'examen du rein : Dégénérescence granuleuse des tubes contournés avec nécrose des cylindres. Rien aux glomérules.

	Avant	8 heures après
	—	—
Glycémie.	0,98	0,89
Polypeptides	12	61
I. clivage	0,03	0,17

Chien 58 C. — Poids : 10 kgr.

Ligatures de l'artère des lobes droits qui est rétro-portale. Section des ligaments coronaires droits pour supprimer les anastomoses périphériques.

Mort 4 jours après avec un abcès gangréneux de la paroi; péritonite.

A l'examen du foie : aspect normal.

Histologie : Dégénérescence centro-globulaire dominante avec protoplasme granuleux et vacuolaire sans pycnose.

A l'examen du rein : Dégénérescence granuleuse des tubes contournés.

A l'examen de la rate : Congestion et macrophagie blanche.

Dosage :

	Avant	4 jours après
	—	—
Polypeptides	23	72
I. clivage	0,05	0,13

Chien 59 C. — Poids : 7 kgr.

Ligatures de l'artère des lobes droits qui est pré-portale. 4 jours après, l'animal ne tient plus sur ses pattes; pouls à 160.

A l'examen du foie : Lobes gauches un peu jaunâtres.

Lobe principal et moyen droit : aspect nécrotique à la coupe.

Lobe de Spiegel très jaune à la coupe.

Dosage :

	Avant	4 jours après
	—	—
Polypeptides.	14	27
I. clivage	0,03	0,07

Nous voyons donc que ces chiens sont tous morts dans un délai variant de 1 à 4 jours et plus vite lorsque nous avons lié ensemble artère et veine, qu'en cas de ligatures isolées de l'artère.

Ces accidents qui les ont emportés ont été constitués par une anesthésie profonde, tachycardie, parfois vomissements et convulsions.

Au cours de l'évolution de ces accidents, nous avons relevé une élévation constante du taux de la polypeptidémie en même temps qu'une augmentation considérable de l'indice d'insuffisance de clivage. Nous pouvons donc déjà entrevoir la part que prend l'intoxication par les polypeptides dans la pathogénie de ces phénomènes. Si les lésions rénales et spléniques co-existent avec les lésions hépatiques, elles leur sont certainement secondaires.

Celles-ci, qui sont généralement des lésions de dégénérescence granulo-graisseuse et surtout grasseuse avec disparition des noyaux, siègent sur le territoire hépatique en état de nécrobiose. Mais elles s'étendent également aux régions voisines où nous les trouvons à un degré moindre. Il nous faut donc, pour interpréter l'évolution de ces accidents, envisager l'association de deux syndromes : l'un, d'intoxication par les produits de nécrobiose et en particulier par les polypeptides, l'autre, d'insuffisance hépatique progressive liée à la tendance extensive des lésions aux régions voisines du foie.

Cette insuffisance hépatique participe, elle aussi, à l'augmentation du taux des polypeptides en diminuant rapidement les possibilités de tolérance des polypeptides mis en liberté dans les zones de nécrose et précipite ainsi l'évolution des accidents.

Si nous comparons maintenant les lésions ainsi produites par les ligatures des pédicules vasculaires à celles qui s'observent au cours des ictères graves, nous voyons qu'il existe entre elles, certaines analogies.

Dans l'atrophie jaune aiguë du foie : le parenchyme hépatique est friable. Il peut même se trouver réduit à

l'état de bouillie, qui sous la simple pression laisse sourdre de nombreuses gouttelettes graisseuses.

A l'examen histologique, on constate une dégénérescence complète du parenchyme hépatique; seules quelques cellules existent encore au milieu d'un bloc mal coloré et, dans les régions les moins atteintes, les cellules sont considérablement altérées, les noyaux sont pâles, volumineux ou en état de pycnose.

Dans l'ictère grave phosphoré, on constate la même désorganisation de l'architecture du foie, mais ce qui frappe surtout, c'est la présence de dégénérescence et de surcharge graisseuse facile à mettre en évidence par les réactifs habituels.

Dans la spirochétose ictéro-hémorragique, les lésions ont été bien décrites par GARNIER et REILLY. Parfois très discrètes, ces lésions ne frappent que quelques cellules ou quelques amas cellulaires dont les noyaux sont pycnotiques et dont le protoplasme subit un processus d'homogénéisation ou de cytolyse. Dans d'autres cas, les altérations sont plus étendues, des cellules nécrosées se répartissent irrégulièrement au milieu des lobules et s'entremêlent avec des cellules saines hypertrophiées pour la plupart. Enfin, dans une dernière modalité, le foie paraît profondément atteint, les travées hépatiques sont dissociées. Les cellules perdent leurs connexions normales, il y a une rupture du squelette fibroélastique du lobule qui constitue une lésion particulière et pour ainsi dire pathognomonique de la spirochétose.

On ne peut qu'être frappé de l'analogie qui existe entre ces lésions des ictères graves et celles que nous avons réalisées par ligatures des branches du pédicule hépatique.

Si, dans les cas d'ictère grave, on doit associer les autres lésions rénales, surrénales, cardiaques, etc... d'origine infectieuse ou toxique, on peut admettre que le processus d'homogénéisation et de cytolyse est analogue au processus que nous avons réalisé expérimenta-

lement et entraîne comme lui, la mise en liberté, dans la circulation, de produits toxiques, en particulier des polypeptides qui sont d'autant plus mal tolérés qu'il existe une insuffisance hépatique globale. Celle-ci contribue d'ailleurs avec les lésions d'autres parenchymes à augmenter le taux des polypeptides.

La polypeptidémie apparaît ainsi comme un des éléments constitutifs de la physiopathologie de l'ictère grave en même temps qu'un élément de diagnostic et de pronostic immédiatement grave dans l'évolution de ces ictères.

EVOLUTION DE LA POLYPEPTIDÉMIE CHEZ LE CHIEN ATTEINT D'HÉPATO-NÉPHRITE

Nous avons eu, d'autre part, l'occasion d'étudier la polypeptidémie chez des animaux en pleine période d'hépto-néphrite prouvée ultérieurement par l'étude anatomique.

Une première expérience a été faite par l'intoxication par la toluène diamine.

Chien 29 B. — Poids : 17 kgr.

Injection de 2 cgr. par kg. de produits toxiques. Deux jours après, ictère franc; l'animal est tué 9 jours après; il était en proie à une asthénie profonde, ne mangeait plus et perdait ses poils.

A l'examen, le foie et les reins sont de coloration noirâtre; les capsules surrénales sont congestives.

A l'examen histologique :

a) *du foie* : Dégénérescence granuleuse et granulo-graisseuse de presque toutes les cellules hépatiques. Surcharge pigmentaire et débris de globules rouges dans les cellules de Kupffer, figures de thromboses biliaires avec communications canaliculo-interstitielles; disparition de tout l'appareil chondrial, aspect granuleux.

b) *Les reins* montrent un peu de sclérose interstitielle, une tuméfaction granuleuse de certains tubes contournés avec présence dans leur protoplasme de débris protéiques en voie d'élimination. Assez nombreux cylindres granuleux et granulo-hématiques. Glomérules à peu près normaux.

c) *La rate* est congestive avec réaction inflammatoire aiguë et nombreuses figures de macrophagie hématique et pigmentaire. En somme, rate hémolytique en période inflammatoire.

Le taux polypeptidémique est élevé : 132 mmgr. par litre; l'in-

dice de clivage est de 0,11, relativement faible, étant donné le taux considérable de l'azote total non protéique : 962 mmgr.

Dans une seconde expérience, l'intoxication a été faite par injection sous-cutanée de 7 cm³ d'huile phosphorée à 1 % et intraveineuse de 0,90 de novarsénobenzol en 7 jours.

L'étude anatomique nous a montré une dégénérescence granuleuse du foie avec néphrite dégénérative légère.

N. trichl.	N. phosph.	N. polypept.	Indice de cliv.
—	—	—	—
2,068	1,909	159	0,07

Dans ce cas, l'élévation considérable de la polypeptidémie mérite de nous arrêter et constitue une des caractéristiques de cette hépatite, mais l'atteinte concomitante du rein ayant élevé le taux de l'azote total non protéique, il en résulte un affaissement de l'indice de clivage par un processus que nous avons souvent observé dans les hépato-néphrites de l'homme.

Si, par contre, on pratique cette intoxication d'une façon plus discrète et plus étalée dans le temps, à raison d'un demi-centimètre cube d'huile phosphorée tous les trois ou quatre jours, les résultats sont tout différents et on n'observe aucune élévation de la polypeptidémie, au contraire :

	N. trichl.	N. phosph.	N. polyp.	Indice de cliv.
	—	—	—	—
Avant l'intoxication..	243	157	86	0,35
Après 1 cm ³ 1/2 d'huile phosphorée en 7 jours.....	236	162	74	0,31
Après 3 cm ³ d'huile phosphorée en 27 j.	267	198	69	0,26

Nous observons par ces résultats que la polypeptidémie s'élève d'autant plus facilement qu'au cours d'une intoxication plus massive se trouvent réalisées, non seulement des lésions étendues et profondes du parenchyme hépatique, mais aussi d'autres organes, en particulier du rein, qui ne remplit plus son rôle d'élimination des produits toxiques.

LA POLYPEPTIDÉMIE AU COURS DES INSUFFISANCES HÉPATIQUES

L'expérimentation nous a permis de préciser le rôle du foie dans le métabolisme protéique et de réaliser chez le chien des hyperpolypeptidémies.

Normalement, le foie joue un rôle d'arrêt vis-à-vis des grosses molécules protidiques en les dégradant en polypeptides et acides aminés pour arriver jusqu'à l'élément le plus simple : l'urée.

La fistule d'Eck nous a fait voir les modalités de cette action qui se fait, non pas par arrêt au cours d'un seul passage, mais par sédimentation lente et progressive, après plusieurs passages.

L'hépatectomie nous a montré, par l'élévation considérable du taux de polypeptidémie qu'elle entraîne, le rôle précis joué par le foie dans la transformation des polypeptides.

Les nécrobioses du tissu hépatique ont permis de préciser que ce parenchyme, s'il est en voie de dégénérescence, est capable d'être une source de polypeptides et d'intoxication polypeptidique, celle-ci étant d'autant plus accentuée que le parenchyme hépatique lésé est incapable de l'amortir.

Au cours des hépatonéphrites expérimentales, nous avons vu qu'un barrage rénal venait encore aggraver l'hyperpolypeptidémie.

Ces notions expérimentales peuvent-elles nous aider à interpréter les observations que nous rapportons plus loin ?

Dans les insuffisances hépatiques, légères ou modérées, la polypeptidémie s'élève peu, ainsi que l'indice d'insuffisance de clivage, tandis que les autres méthodes d'exploration, indice biliaire plasmatique, rose bengale,

galactosurie, peuvent déjà traduire une certaine déficience hépatique.

Dans les ictères catarrhaux, la polypeptidémie n'est pas sensiblement augmentée, tandis que l'indice biliaire plasmatique est élevé ainsi que la rétention de rose bengale et la galactosurie.

Au contraire, à la phase terminale des cirrhoses, au cours des ictères graves, dans lesquels les signes cliniques d'insuffisance hépatique sont manifestes, la polypeptidémie s'élève au delà de 100 milligrammes, et d'autant plus que l'évolution se précipite vers la mort.

Cette polypeptidémie est susceptible d'évoluer par crises avec augmentation brutale.

En même temps, l'indice de clivage augmente considérablement, au delà de 0,25, pouvant même atteindre 0,50.

La polypeptidémie est donc un élément de pronostic au cours des affections hépatiques, son taux élevé exprime mieux que les autres modes d'exploration la gravité de l'atteinte hépatique, mais c'est plus sur son évolution que sur son taux absolu qu'on basera le pronostic.

L'indice d'insuffisance de clivage a la même valeur; en outre, il permet, comme nous le verrons, dans une certaine mesure, de faire la part de l'insuffisance hépatique et de l'insuffisance rénale.

Les signes cliniques d'intoxication polypeptidique sont difficiles à mettre en évidence, étant donné les circonstances de leur apparition. Ils sont, le plus souvent, associés à d'autres signes d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale, par exemple.

Cependant, quelques-uns d'entre eux paraissent plus particulièrement tributaires de l'hyperpolypeptidémie, ce sont :

l'asthénie progressive, avec tendance à la somnolence, évoluant par poussées et pouvant aboutir au coma;

la céphalée, tenace et rebelle;

les signes méningés, raideur de la nuque et signe de Kernig;

les troubles psychiques : hallucinations, délire, pouvant séparer des périodes d'abattement.

La respiration à type de CHEYNE-STOKES peut se voir au cours de l'hyperpolypeptidémie.

Ces signes peuvent s'observer également dans d'autres syndromes d'intoxication urémique ou acidotique, par exemple, et ce serait une erreur de les considérer comme pathognomoniques. Leur interprétation doit être faite par comparaison avec les autres signes cliniques et les épreuves de laboratoire.

Ceux-ci montrent qu'on peut voir au cours des insuffisances hépatiques graves d'autres accidents toxiques par les amino-acides. (Marcel LABBÉ)

Bien avant que les physiologistes aient montré que l'ablation du foie provoque une amino-acidémie croissante, de nombreux auteurs avaient signalé l'amino-acidurie au cours des insuffisances hépatiques.

Le rôle de l'azote résiduel a donné lieu, d'autre part, à de nombreux travaux. Il comprend la différence entre l'azote total du sérum et l'azote urée.

CHAUFFARD, BRODIN et GRIGAUT établissent que dans l'insuffisance hépatique la teneur en azote résiduel du sérum qui est normalement de 0,10 % peut s'élever à 0,20 ou 0,25. Mais cette augmentation de l'acide résiduel peut se produire dans certaines néphrites et l'on admet actuellement que la toxicité est très variable, suivant les éléments qui entrent dans sa composition.

Nous ne ferons que rappeler l'épreuve de l'ammonium expérimentale de GILBERT et CARNOT, l'étude de l'amino-acidurie de Marcel LABBÉ et BITH, et celle des coefficients d'imperfections uréogéniques ou d'uréopie. Etant donné la part prise en physiopathologie par l'acidose, on a essayé de soustraire les coefficients azoturiques à son influence. Pour ce faire, HASSELBACH propose le coefficient ammoniacal réduit, et Noël FIESSINGER, GUILLAUMIN et WALTER, le coefficient ammoniacal corrigé qui s'élève dans les insuffisances hépatiques.

Les coefficients azotémiques plus précis que les rapports azoturiques ont affirmé le rôle prépondérant du

foie dans le mécanisme de la désamination et de l'uréopoièse.

Le métabolisme des protides au cours des insuffisances hépatiques est un phénomène des plus complexes dont l'étude de la polypeptidémie précise un des éléments. Il peut être troublé en même temps que les autres fonctions hépatiques : pigmentaire, sucrée, sanguine, d'arrêt ou d'élimination.

L'asynergie fonctionnelle hépatique, qui est la règle, nécessite la multiplicité des explorations et en rend l'interprétation toujours délicate. Nous avons vu comment la mesure de la polypeptidémie et de l'indice de clivage peuvent aider au pronostic de l'insuffisance hépatique.

EVOLUTION DE LA POLYPEPTIDÉMIE AU COURS DES NÉPHRITES

Le rôle du rein dans l'équilibre du taux de polypeptidémie a été précisé par CRISTOL et PUECH.

Ces auteurs rappellent que si le problème de l'intoxication urémique a été résolu, au point de vue pratique, par WIDAL qui, par son uréo-pronostic, a donné en clinique un repère fidèle pour suivre l'évolution de l'intoxication et en fixer le pronostic, au point de vue théorique, ce problème laisse encore de nombreux points en suspens.

La toxicité de l'urée, encore que relativement faible, est variable selon les cas.

Dans une néphrite chronique, une azotémie à 5 grammes est, en général, incompatible avec la vie. Au contraire, dans les néphrites aiguës, nous pouvons voir le taux d'urée s'élever à 7 grammes et plus, sans que, pour cela, l'évolution soit forcément mortelle. Nous ne ferons que rappeler les classiques expériences de ROGER sur la toxicité du sérum des urémiques.

Si un lapin est tué par l'injection de 20 à 23 cm³ de sérum normal, il suffit de 6 à 8 cm³ de sérum d'urémique pour tuer un animal semblable.

Cette toxicité disparaît en chauffant le sérum à 65° pendant une demi-heure, ce qui prouve qu'elle est due à des modifications des matières protéiques du sérum.

On a donc été amené à chercher les éléments toxiques que contient le sérum des urémiques.

L'azote résiduel, qui est incriminé par CHABANIER, n'apparaît pas comme un témoin fidèle, car, dans sa composition, entrent des corps dont la toxicité est variable.

CRISTOL et PUECH ont étudié les rapports de l'intoxi-

cation urémique, du taux d'urée sanguine et du taux polypeptidique.

Dans les cas qu'ils ont observés, ils trouvent que :

1° le taux polypeptidique n'est pas proportionnel à celui de l'urée;

2° il présente un rapport indiscutable avec les signes cliniques.

Certaines azotémies lentes bien supportées ont une polypeptidémie faible, ainsi que les azotémies passagères.

Il semble que les néphrites évolutives s'accompagnent d'un taux de polypeptidémie plus élevé que le mal de Bright à très longue évolution, dont l'azotémie est stabilisée pendant une longue période.

Dans les néphrites aiguës passagères, on voit la polypeptidémie baisser rapidement.

Dans les cas évoluant vers l'aggravation, même avec une azotémie stabilisée, le taux polypeptidique aurait plutôt tendance à s'élever.

Enfin et surtout chez les grands azotémiques, les accidents s'accompagnent d'une élévation considérable de la polypeptidémie (au-dessus de 200). Cette hyperpolypeptidémie évolue par poussées qu'il faut saisir par des dosages répétés. Elle peut, dans certains cas, fléchir au moment de la mort.

Ces auteurs concluent que :

- 1° A une polypeptidémie faible correspond une latence des signes cliniques ou dans les cas à évolution lente, des troubles chroniques caractérisés surtout par l'amaigrissement et l'anémie.
- 2° Si l'hyperpolypeptidémie s'élève à 150, il y a une atteinte marquée de l'état général, mais sans qu'apparaissent encore les grandes manifestations de l'urémie.
- 3° Dans les néphrites évolutives, on voit augmenter les polypeptides avec l'aggravation de la maladie. En cas

d'amélioration, les polypeptides peuvent diminuer, mais cette diminution est tardive.

4° Quand apparaissent les grands accidents de l'urémie, la polypeptidémie monte jusqu'à 2 et 300 mgr.

On voit donc que si l'azotémie ne suit pas toujours exactement les signes d'intoxication urémique, la polypeptidémie se dissocie avec le taux d'urée, s'abaissant ou s'exagérant avec les signes cliniques. Dans les cas d'azotémie persistante, on voit apparaître l'asthénie, l'amaigrissement, la pâleur et l'anémie. Les accidents nerveux de l'urémie sont accompagnés d'une élévation du taux des polypeptidémies qui en fixe surtout le pronostic immédiat.

Pour MARTENS, il est abusif de rapporter ces troubles nerveux uniquement à l'intoxication polypeptidique. Un de ses malades acidotique et hypertendu, légèrement urémique, présente un taux polypeptidique bas, il accuse par ailleurs, des troubles nerveux importants. Le dosage fut effectué quelques jours avant la mort.

HULSE et STRAUSS cherchent à rattacher la polypeptidémie et l'hypertension artérielle.

LÉPER, SOULIER et LESURE pensent que l'acidose au cours des néphrites peut entraîner une élévation des polypeptides par augmentation du pouvoir protéolytique du sang.

MARTENS cherche à établir un parallélisme entre l'élévation des polypeptides et des acides aminés. Constatant la dissociation fréquente de ces deux éléments, il suppose que la perméabilité rénale peut être différente pour ces deux sortes de substance.

Quelle interprétation pouvons-nous donner à ces faits? Quoi qu'il en soit l'insuffisance d'élimination rénale est un des facteurs qui peuvent contribuer à élever le taux de polypeptidémie. Celle-ci sera moins élevée pour un même taux d'urée dans les néphrites chroniques isolées sans lésions hépatiques que dans les néphrites aiguës ou subaiguës avec lésions hépatiques.

Il faut insister sur la différence fondamentale dans le mode d'action des deux facteurs hépatique et rénal : le premier a une action élective qui tend à augmenter le taux polypeptidique sans augmenter le taux d'urée ; le second a une action globale de rétention presque parallèle sur les polypeptides et sur l'urée.

D'où l'importance de l'élévation de l'indice de clivage dans les insuffisances hépatiques et son taux modéré quand s'élève un obstacle rénal important.

EVOLUTION DE LA POLYPEPTIDÉMIE ET DE LA POLYPEPTIDORACHIE dans les affections du système nerveux

Nous avons examiné, d'autre part, la participation du système nerveux dans le taux des polypeptides du sérum et surtout du liquide céphalo-rachidien.

L'existence d'un centre indépendant de celui de la polyurie et de la glycosurie réglant le métabolisme azoté reste discuté. Pour certains, il n'existe pas de mécanisme nerveux réglant la nutrition des substances azotées et la combustion des matières protéiques ne serait modifiée qu'en même temps que le métabolisme des lipides et des hydrates de carbone.

D'autres auteurs, FREUND et GRAFE affirment que l'exclusion du diencéphale donne lieu à une forte augmentation de l'assimilation protéique. RICHET et DUBLINÉAU obtiennent chez le lapin, par piqûre du quatrième ventricule, avec un régime alimentaire constant, une augmentation de l'urée sanguine.

D'après TASHIRO, l'excitation du bout périphérique du vague entraîne une élévation de l'urée.

Noël FIESSINGER, Léon MICHAUX et Maurice HERBAIN étudient plus particulièrement, au point de vue clinique, les variations du taux polypeptidique dans le liquide céphalo-rachidien.

Ils établissent que l'azote polypeptidique rachidien normal est au voisinage de 0 et atteint rarement le taux de quelques milligrammes et que l'indice d'insuffisance de clivage I. C. est aux environs de 0,02.

Nous avons vu les particularités de technique de dosage dans le liquide céphalo-rachidien, par la méthode du double azote que nous avons employée.

Les variations de la polypeptidorachie peuvent être envisagées vis-à-vis d'autres facteurs, en particulier du taux de l'urée dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sérum et du taux polypeptidique du sérum.

Dans un premier groupe de faits, on observe la possibilité de l'augmentation du taux de l'urée du sérum et du liquide céphalo-rachidien, sans qu'il s'ensuive un accroissement des polypeptides dans le liquide céphalo-rachidien.

Dans d'autres cas, la polypeptidémie peut s'élever sans entraîner une hyperpolypeptidorachie.

Dans certains cas de cirrhose, dont notamment l'insuffisance hépatique s'est traduite par une polypeptidémie considérable, avec augmentation de l'indice de clivage, comparable aux chiffres observés dans l'ictère grave, le taux polypeptidique du liquide céphalo-rachidien peut rester au voisinage de la normale.

Nous allons examiner maintenant les cas où, dans les observations que nous rapportons plus loin, la polypeptidorachie s'élève au-dessus de la normale, au cours d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale, ou au cours d'affections du système nerveux.

a) Dans les cas d'insuffisance hépatique

1° Parfois l'insuffisance hépatique est latente, les manifestations cliniques en sont discrètes; les textes d'exploration que nous avons habituellement employés : rose bengale et I. B. P., ne s'écartent pas beaucoup de la normale, même la polypeptidémie est modérée. Seuls, traduisent l'atteinte hépatique, l'augmentation de l'indice de clivage et le taux des polypeptides dans le liquide céphalo-rachidien nettement accru.

BARRUK et H. R. OLIVIER mentionnent, dans le sommeil cataleptique et la stupeur catatonique, l'existence

d'une forte élévation de l'indice de clivage. S'il y a concomitance fréquente d'insuffisance hépatique, rien n'attire, au premier abord, l'attention du côté du foie. Il est nécessaire de suivre les variations des signes cliniques et du taux polypeptidique pour déceler ce facteur toxique dans le sommeil cataleptique.

Cette catégorie de faits montre que le taux polypeptidique peut s'élever dans le liquide céphalo-rachidien, tout en restant normal dans le sérum.

2° A l'opposé, nous pouvons placer les cas où les signes de grande insuffisance hépatique dominent la scène. L'existence de quelques signes neurologiques font examiner le liquide céphalo-rachidien dont le taux polypeptidique subit une ascension parallèle à celui de la polypeptidémie.

On peut en conclure que dans l'insuffisance hépatique grave, associée ou non à une insuffisance rénale, la polypeptidorachie s'élève, ainsi que l'indice de clivage.

b) Dans les cas d'insuffisance rénale

On observe des faits analogues, qu'il s'agisse d'insuffisance cardio-rénale chez des malades hypertendus avec gros foie (tandis que l'azotémie peut rester modérée, le taux polypeptidique peut s'élever dans le sang et surtout dans le liquide céphalo-rachidien, ainsi que l'indice de clivage), ou qu'il s'agisse de néphrite chronique avec hypertension artérielle et azotémie. Cette azotémie explique l'existence d'un chiffre élevé d'azote total non protéique, malgré un taux polypeptidique considérable dans le liquide céphalo-rachidien.

c) Dans les affections du système nerveux

Mais nous étudierons maintenant plus particulièrement les cas où la polypeptidorachie semble d'origine locale, au cours d'une affection du système nerveux sans lésion hépatique ou rénale concomitantes.

Les foyers d'hémorragie cérébrale peuvent constituer par autolyse une source de polypeptides.

Ceux-ci traversent les espaces sous-arachnoïdiens, engendrant de véritables méningites toxiques avec fièvre et état méningé grave. Ces méningites aiguës sont le plus souvent fugaces et rapidement curables.

Secondairement, le sang peut subir une augmentation du taux polypeptidique, mais cela semble assez exceptionnel.

Au cours des méningites, une exsudation méningée peut-elle, en dehors de toute lésion cérébrale, entraîner la libération des polypeptides. Ces faits ont été observés au cours des méningites à polynucléaires. On sait que ceux-ci, par leur ferment tryptique, sont capables de désintégrer les protides jusqu'aux amino-acides et polypeptides.

Par contre, au cours des réactions méningées à lymphocytes, la polypeptidorachie n'augmente pas.

La comparaison du taux polypeptidique dans le sang et le liquide céphalo-rachidien a fait poser la question de l'existence d'un seuil méningé aux polypeptides.

Normalement, ceux-ci s'élèvent de 40 à 60 milligrammes par litre de sérum et ils restent au voisinage de 0 dans le liquide céphalo-rachidien. Les méninges opposent donc une résistance au passage des molécules peptidiques.

Mais, dans les observations que nous avons examinées, nous voyons que, dans certains cas d'insuffisance hépatique ou rénale, les polypeptides peuvent s'élever

relativement plus dans le liquide céphalo-rachidien que dans le sérum, sans qu'une lésion cérébrale ou méningée explique ce phénomène.

Les échanges de polypeptides entre le sang et le liquide céphalo-rachidien échappent à des lois constantes et il ne faut pas compter sur un seuil de passage entre le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Ces différentes circonstances, qui entraînent des modifications des taux des polypeptides dans le liquide céphalo-rachidien, nous amènent à considérer les rapports de la polypeptidorachie d'origine sanguine avec :

l'azotémie uréique;

la polypeptidémie;

l'azote total non protéique rachidien.

I. — POLYPEPTIDORACHIE D'ORIGINE SANGUINE

1^o *Rapports avec l'azotémie uréique.*

Nous avons vu que la polypeptidémie n'était pas, au cours des affections rénales, parallèle à l'azotémie uréique et qu'elle est d'autant plus élevée que les signes cliniques sont plus marqués.

La polypeptidorachie est encore plus dissociée, elle reste normale dans les azotémies sans syndrome azotémique. On peut en conclure que l'azotémie uréique ne concorde pas avec la polypeptidorachie.

2^o *Rapports avec la polypeptidémie.*

Dans les grandes insuffisances hépatiques, le taux des polypeptides du sérum s'élève par rapport au taux de l'azote total non protéique, d'où élévation de l'indice de clivage. Il peut se produire, dans ces cas, une élévation de la polypeptidorachie et on peut établir le rapport :

Polypeptides rachidiens

Polypeptides sanguins

qui est normalement au voisinage de zéro.

Dans les insuffisances rénales : les taux de polypeptidémie et d'azote total non protéique s'élèvent proportionnellement et l'I. C. reste modéré.

Au lieu d'être élevé, comme chez les hépatiques, ce dernier peut même être abaissé (CRISTOL et PUECH, Noël FIESSINGER, H. R. OLIVIER et Maurice HERBAIN).

Certains cas observés montrent l'association d'une insuffisance hépatique et d'une insuffisance rénale et l'interprétation des résultats devient alors délicate.

Quand le syndrome azotémique devient accentué la polypeptidorachie s'élève, mais l'augmentation concomitante de l'azote total non protéique fait que l'indice de clivage peut rester normal ou être abaissé dans le liquide céphalo-rachidien.

3) *Rapports avec l'azote non protéique rachidien.*

Le passage des polypeptides dans le L. C. R. ne se fait pas en proportion de l'ensemble des corps azotés non protéiques, l'indice de clivage est donc plus bas dans le L. C. R. que dans le sérum.

Dans les insuffisances hépatiques, la polypeptidorachie et l'indice de clivage s'élèvent.

Dans les insuffisances rénales, la polypeptidorachie s'élève également, mais l'indice de clivage reste normal ou s'abaisse.

L'examen du liquide céphalo-rachidien nous donne donc au point de vue du métabolisme des polypeptides, des renseignements analogues à ceux fournis déjà par l'examen du sérum.

II. — LES POLYPEPTIDORACHIES D'ORIGINE NERVEUSE

Deux facteurs importants se dégagent de cette étude : le facteur inflammatoire et le facteur autolytique.

Dans le processus inflammatoire, on observe une élévation du rapport des polypeptides rachidiens aux po-

lypeptides sanguins. La polypeptidogénie est nettement méningée, due à l'action protéolysante des polynucéaires. De même on observe une augmentation de l'azote total non protéique.

Cette élévation explique que malgré le taux de la polypeptidorachie, l'indice de clivage se rapproche de l'indice sanguin.

Dans le processus autolytique, autolyse d'un foyer hémorragique, il ne se produit pas une élévation anormale de l'azote total non protéique, mais la polypeptidorachie subit une telle poussée que l'indice de clivage monte jusqu'à 0,30 dans le liquide céphalo-rachidien et, tardivement, on observe une élévation minime de la polypeptidémie, mais surtout une élévation notable de l'indice de clivage.

Dans le ramollissement cérébral sans autolyse sanguine, les phénomènes sont moins nets.

Il y a donc dans la résorption du foyer hémorragique un processus très spécial qui est une source de polypeptides. Cette constatation éclaire certains processus toxiques autolytiques nerveux encore inexpliqués. Elle montre en tout cas que l'autolyse au niveau des centres nerveux, par analogie avec celle que nous avons réalisée expérimentalement au niveau du foie, peut être cause d'augmentation du taux polypeptidique. Mais quand il s'agit d'autolyse nerveuse, la polypeptidémie est rarement suffisante pour troubler l'équilibre de l'indice de clivage sanguin, d'autant qu'un parenchyme hépatique normal est capable de l'amortir.

III. — LES MÉNINGITES TOXIQUES PAR LES POLYPEPTIDES

On observe dans l'insuffisance hépatique un syndrome méningé plus fréquent que dans l'insuffisance rénale. Ce syndrome méningé se traduit surtout par un signe de KERNIG, et, accessoirement, par la raideur de la nuque.

Ce syndrome méningé de l'ictère grave ne s'accom-

pagne pas d'infection rachidienne, cytologiquement et bactériologiquement, le liquide céphalo-rachidien est normal. Nous pensons que dans ces cas, on pourrait attribuer une cause toxique polypeptidique à cette méningite.

Il y a des raisons de penser que les polypeptides jouent, dans les méninges, un rôle éminemment toxique et qu'ils semblent unir les syndromes méningés toxiques aux syndromes méningés infectieux, quand ils s'élèvent au cours d'infections aiguës comme l'ictère grave.

Mais comme pour toutes les intoxications, il existe une sensibilité réactionnelle propre à chaque cas. Il ne faut donc pas voir la réaction méningée comme la conséquence constante de la polypeptidorachie, mais dans certains cas cependant, elle paraît la traduction de l'intoxication prédominante.

Dans cette étude sur la polypeptidorachie, nous avons tenu à rapporter les faits tels qu'ils se présentent et qu'ils nous permettent de conclure :

- 1° Il est possible d'observer dans le liquide céphalo-rachidien des polypeptides; ces grosses molécules sont d'origine locale ou sanguine. Le passage du sang dans le liquide céphalo-rachidien n'obéit pas à des lois constantes;
- 2° Cette polypeptidorachie peut s'accompagner de signes cérébraux (convulsions), de signes bulbaires (troubles respiratoires) ou de signes méningés, syndromes toxiques qui semblent d'autant plus marqués que l'élévation des polypeptides est plus manifeste par rapport à l'azote total non protéique;
- 3° On peut admettre l'existence de méningites toxiques par les polypeptides.

EVOLUTION DE LA POLYPEPTIDÉMIE SOUS L'INFLUENCE DES ÉLÉMENTS PÉRIPHÉRIQUES

1° La polypeptidémie normale dans le sang artériel et veineux des membres du chien

Le taux polypeptidique est variable dans la circulation périphérique, il augmente ou diminue dans le sang de la veine sans qu'on puisse préciser les causes de cette variation. Pour une circulation de volume très restreint, le plus léger décalage dans le temps des prélèvements peut influencer les résultats.

Dans certains cas, le taux polypeptidique de la veine cave augmente, ce qui montre une possibilité de polypeptidogénie musculaire.

Chien 41.

2 gr. de peptone par kg.

	N. trichl.	N. phosph.	N. polyp.	Indice de cliv.
	—	—	—	—
2 h. 1/2 après, mem- bre inférieur :				
Sang artériel ..	375	346	29	0,07
Sang veineux ..	400	276	110	0,29

2° Evolution de la polypeptidémie sous l'influence des lésions périphériques

Les lésions périphériques, quand elles entraînent un processus de désintégration, mettent en liberté une certaine quantité de polypeptides.

CRISTOL et PUECH citent le cas d'un kyste para-rénal de 720 gr. contenant 550 cm³ de liquide sanglant qui, par protéolyse, augmente le taux de polypeptidémie.

DUVAL et GRIGAUT pensent qu'au cours des blessures de guerre, la perméabilité tissulaire exagérée favorise la mise en liberté de substances protéiques toxiques.

Pierre DUVAL rapporte l'observation d'une brûlée grave au cours de laquelle il a suivi les variations de l'urée et des chlorures du sang, des albumoses du sang, de l'urée urinaire et du Ph.

	3 ^e jour	4 ^e jour	5 ^e jour	6 ^e jour
Urée du sang	0,65	0,52	0,48	0,37
Chlorure du sang.....	3,97	3,77	4,25	4,44
Albumose du sang.....	3,30	4,26	3,56	3,26
P. h.	7,4	6	6	7

Le quatrième jour, dit-il, le foie est débordé par l'augmentation des albumones sanguines, puis le foie et le rein surmontent l'épreuve de l'intoxication. L'étude de la concentration maxima de l'urée dans l'urine montre que le rein a fonctionné normalement. L'auteur souligne l'intérêt de la dissociation de l'azotémie et de la polypeptidémie au moment le plus critique, le quatrième à cinquième jour. L'évolution se fait ensuite vers la guérison.

MARTENS signale, d'autre part, que le processus de fonte tissulaire qui caractérise le diabète grave entraîne une protéolyse avec augmentation du taux en azote aminé du tissu musculaire et du parenchyme hépatique. L'augmentation des polypeptides du foie est secondaire au même mécanisme, mais il ne trouve pas cette augmentation dans les muscles.

D'autres auteurs ont signalé l'augmentation de la polypeptidémie au cours des leucémies, surtout quand elles sont traitées par la radiothérapie, chez les cachectiques et les inanitiés.

La résorption des foyers d'infection met aussi en liberté des polypeptides.

Maurice CAZALS étudiant l'hyperpolypeptidémie post-opératoire conclut que le mode d'anesthésie ne paraît pas jouer un rôle dans sa pathogénie. Elle se rencontre aussi bien après rachi-anesthésie qu'après anesthésie générale. Il souligne l'importance de l'acte opératoire lui-même. Dans toutes les interventions longues et pénibles avec désintégrations tissulaires, le taux de polypeptidémie augmente, par exemple, dans les néphrectomies, les interventions sur les voies biliaires, les hystérectomies.

Mais il faut, bien entendu, pour interpréter ces polypeptidémies post-opératoires, tenir compte surtout de l'état des parenchymes hépatique et rénal.

En somme, nous voyons que le rôle joué par les lésions périphériques est relativement restreint dans le métabolisme peptidique. Il ne peut être qu'accidentel et fugace.

Dans certains cas rares, brûlures étendues, attritions musculaires importantes, comme dans les blessures de guerre, ces lésions peuvent créer une hyperpolypeptidémie toujours transitoire, mais qui sera d'autant plus mal supportée qu'il y a des lésions hépatiques ou rénales. Dans ces cas, l'hyperpolypeptidémie est un des éléments du syndrome de choc à allure toxique que peuvent présenter les blessés.

OBSERVATIONS

Observations de fistules d'Eck

Nous n'avons trouvé que deux observations humaines de fistule d'Eck typiques. La première appartient à VIDAL, de Périgueux, et date de 1903. Elle mérite d'être rapportée, car elle montre, dans l'évolution post-opératoire, des accidents tout à fait analogues à ceux d'intoxication carnée que nous avons observés chez nos chiens porteurs de fistule d'Eck.

N... Antoine, 34 ans.

« Cyrrhose alcoolique datant de 8 mois, bien traitée jusqu'alors, paraissant tendre vers une période d'hypertrophie compensatrice. Ascite d'abondance moyenne; anémie aiguë, provenant d'hématémèses presque sans rémission, qui, depuis sept semaines, saignent peu à peu le malade. On me demande si une intervention ne pourrait mettre fin à ce symptôme très menaçant. Je songe à l'omontopexie, dont j'avais retiré ailleurs un résultat satisfaisant.

J'opère fin juin 1903 :

L'incision verticale terminée, je constate que l'épiploon se trouve réduit à une masse durcie, roulée en corde, du tiers au maximum de son volume normal, impossible à tirer au dehors, à plus forte raison à déployer pour fixation.

Je songe alors à mettre en pratique le vieux plan proposé par ECK : l'anastomose porto-cave.

Au sommet de mon incision verticale, j'en mène une autre horizontale en suivant le rebord costal; je relève largement le foie que je fais soutenir sur une large valve éclairant parfaitement le champ opératoire. L'hiatus de Winslow est libre, ce qui n'est pas fréquent dans les cas de ce genre, où des lésions du péritoine compliquent souvent l'affection primitive. Le rein droit qui me gêne fort, est refoulé le plus possible; la veine cave est reconnue, soulevée après incision du péritoine pariétal, et l'hémostase est obtenue avec deux pinces souples chaussées de caoutchouc, écartées de 5 cm. Puis la veine porte est isolée de sa gaine épiploïque, d'ail-

leurs assez difficilement; l'hémostase assurée, je la coupe à environ 1 cm. de sa bifurcation, et je ferme le moignon, par un simple surjet à points très rapprochés : le bout supérieur ne m'a semblé d'ailleurs avoir aucune tendance à saigner.

Je m'assure que la veine porte arrive sans tiraillements au contact de la veine cave, que j'incise dans sa longueur pour y glisser le bout portal. Je commence du côté gauche qui deviendra inaccessible les premiers points placés, ce qui sera le deuxième surjet, en restant à quelque distance des lèvres libres des sections, et en gardant assez d'étoffe pour porter mon premier surjet tout en invaginant de plus le bout portal dans l'incision. Même manœuvre sur l'autre lèvre, dans l'ordre inverse. Les piqûres suintent à peine, les barrages levés, car la pression est presque nulle; la solution de gélatine achève de les étancher.

Toilette, drainage et suture ordinaires.

Durée : 1 h. 15 (je n'ai pas observé durant l'occlusion totale de la veine porte par le clamps, qui a pourtant duré 45 minutes environ, les phénomènes d'anémie aiguë que détermine toujours chez le chien la ligature brusque de ce vaisseau; cela prouve, une fois de plus, que l'on obtient un tout autre résultat physiologique en liant un vaisseau normal ou, au contraire, pourvu d'une circulation collatérale pathologiquement développée).

Suites opératoires.

Le réveil est assez pénible. Sérum caféiné en abondance. Aucun liquide dans l'estomac, car je crains les vomissements qui augmentent la pression cave. Le lendemain, l'état est meilleur; poulx plus satisfaisant à 98; pansement traversé par l'ascite, à peine teintée de rose. Il est renouvelé sans bouger le malade, et le drain enlevé. Lavement de lait sucré.

Pas d'incidents notables pendant la convalescence. La cicatrisation est complète, et les fils enlevés le 12^e jour. Depuis le 4^e, le sujet se nourrit par les voies ordinaires, *mais toute absorption d'albuminoïdes provoque une intoxication très nette.*

Quelque restreinte qu'en fût la dose, ils produisent des sueurs, du tremblement musculaire, une anxiété intense, de l'arythmie cardiaque, « bref, un début caractérisé d'intoxication ammoniémique », et le sujet dut revenir à l'absorption presque exclusive de substances grasses et hydrocarbonées (sucres, farines diverses, pommes de terre, etc.).

Suites éloignées.

Au début d'octobre, aucune hématomérose ne s'était produite, mais l'ascite, depuis six semaines, se collectait de nouveau. L'état

général, néanmoins. était assez satisfaisant, lorsque, tout récemment, le malade, qui se trouvait dans le Midi, fut pris d'accidents brusques, sur lesquels j'ai peu de détails, mais qui semblent assurément de nature pyohémique : apparition soudaine de grands frissons répétés suivis de sueurs profuses, alternances de coma et de délire, dénouement dans les 24 heures : tout le fait d'autant plus supposer qu'aucun appareil organique n'était directement atteint. »

VIDAL pense que son malade est mort d'une septicémie d'origine intestinale qui aurait été foudroyante à cause du passage direct des microbes dans la circulation générale.

La deuxième observation appartient à de MARTEL, et date de 1909. L'opérée mourut au bout de 48 heures, *sans avoir éliminé une seule goutte d'urine à partir de l'opération*, ce qui montre bien la gravité que peut avoir la suspension de la circulation cave sus-rénale. D'autre part, comme dans le cas précédent, de MARTEL n'a pas constaté de stase portale importante lors du clampage de la veine porte.

Observations de cirrhoses

OBSERVATION N° 1

M. PAR..., 64 ans, employé de bureau.

Entre à l'hôpital Saint-Antoine, salle Gaucher, le 15 mars 1932, avec du subictère, des troubles digestifs, de l'asthénie.

A l'examen, l'ictère est assez marqué, les pommettes montrent des varicosités.

L'abdomen est gros, météorisé, sans qu'il soit possible d'y déceler cliniquement une ascite. Le foie est très augmenté de volume. Il mesure 15 cm. sur la ligne mamelonnaire. Il est dur, lisse et un peu douloureux.

La rate est percutable sur trois travers de doigt; il n'y a pas de purpura, ni d'hémorragie, les matières sont un peu décolorées, les urines dont la quantité est à peine diminuée contiennent des traces de pigments biliaires.

Il y a, en outre, à la base droite, quelques râles sous-crépitaux de congestion pulmonaire. Nous apprenons qu'il y a quatre mois, le malade a été hospitalisé pour des troubles analogues. Il avoue lui-même son éthyisme et l'examen confirme l'interrogatoire.

L'état général demeure assez bon, l'appétit est conservé, et les signes cliniques ne montrent qu'une insuffisance hépatique relativement modérée. Il sort de l'hôpital le 12 avril 1932.

L'exploration fonctionnelle nous a montré :

I.B.P. 9,6.

Taux rétionnel de Rose Bengale : 8.

Urée sanguine : 0,34.

Polypeptidémie : $401 - 312 = 89$ mmgr. p. litre.

Indice d'I.C. : 0,22.

OBSERVATION N° 2

M. CIB..., 42 ans, boulanger.

Entre le 2 mars 1932 à l'hôpital Saint-Antoine, salle Gaucher, avec une cirrhose hyperthrophique.

Ancien colonial avec des antécédents de paludisme et de dysen-

terie, est malade depuis 1 mois 1/2 avec de l'anorexie, lenteur de digestion, légère diarrhée, asthénie. En outre, apparaissent des œdèmes malléolaires.

A l'examen, le faciès est vultueux, les pommettes colorées, l'abdomen tendu et gros; il y a une légère circulation collatérale. La palpation et la percussion montrent l'existence d'une ascite moyenne et libre. Le foie est gros, donne le phénomène du glaçon; il est dur, régulier, non douloureux. La rate est augmentée de volume. Aux malléoles, il y a des œdèmes plus marqués à droite qu'à gauche. Les selles sont diarrhéiques, décolorées et graisseuses.

Le cœur est normal, le pouls à 72, la tension artérielle à 12-9.

Ce malade présente incontestablement des signes d'éthylisme, insomnie, cauchemars, hallucinations. Douleur à la pression des masses musculaires du mollet et hyperesthésie cutanée.

Les urines sont diminuées, contiennent de l'urobiline en abondance, pas de pigments biliaires.

L'évolution se fait quelques jours après son entrée à l'hôpital, vers une phase d'amélioration. L'ascite diminue, sans qu'on ait été obligé de la ponctionner. Les urines augmentent jusqu'à 1.500 cm³ par jour. Les troubles digestifs s'amendent. Le malade sort de l'hôpital le 7 avril 1932.

Nous avons trouvé :

I.B.P. = 3,2.

Taux rétionnel de rose bengale : 5,2.

Polypeptidémie : 172 — 136 = 36.

Indice d'I.C. = 0,20.

OBSERVATION N° 3

M. M..., manœuvre, 49 ans.

Entre à l'hôpital Saint-Antoine, salle Gaucher, le 25 juin 1932.

Le début clinique de son affection paraît remonter à deux ans. A ce moment, le malade présente des hématomés survenues sans douleur, en même temps qu'il remarque une coloration bronzée de sa face.

Le 25 juin 1932, il a de nouveau une hématomèse qui provoque son entrée à l'hôpital. A l'examen, on constate que son état général est encore bon, mais on est frappé par une pigmentation diffuse qui est plus marquée aux parties découvertes, à la face, au cou, aux mains, où elle est plus accentuée à la face dorsale qu'à la face palmaire. Les organes génitaux sont aussi très pigmentés.

Cette pigmentation est constituée par un fond de couleur pain brûlé sur lequel se voit un petit piqueté plus foncé. Aux bras, les taches pigmentaires sont isolées et ont une forme lenticulaire.

Le foie est très gros, dur, son bord est irrégulier, peu douloureux. La face supérieure est perceptible sous le rebord costal, elle est irrégulière et dure. L'hypertrophie porte aussi sur le lobe gauche, ce qui gêne pour l'examen de la rate.

Celle-ci est cependant palpable en arrière, sous le rebord costal.

L'abdomen est un peu ballonné, avec une légère circulation collatérale. La peau est sèche.

On note, d'autre part, des frottements pleuraux à la base droite. Le cœur est normal, sauf un claquement du deuxième bruit aortique; tension artérielle : 15-11.

Les urines sont abondantes, claires, sans albumine, mais elles contiennent du sucre.

Au bout de quelques jours, l'état s'améliore, il n'y a pas de reprise des hématomés, l'appétit est meilleur, la température qui était élevée à 38° revient à la normale. Le malade sort en état d'amélioration, le 9 juin 1932.

Nous avons constaté une glycémie à 3 gr. 20. Urée sanguine : 0,30.

Résistance globulaire : H. max. 0,28;
H. min. 0,34.

Rose bengale : 4,4.

I.B.P. : 3,8.

Réaction de Bordet-Wassermann : négative.

Polypeptidémie : 308 — 225 = 83 mmgr. p. litre.

I.C. = 0,26.

OBSERVATION N° 4

M. B...

Est un Anglais qui traverse la Manche pour faire un voyage de plaisance. Après une absorption irraisonnée de whisky, dont il est coutumier, il présente en voyage deux crises convulsives avec morsure de la langue. On le conduit dans notre service le 26 janvier 1930.

Sujet obèse et pléthorique. Pas de galop, tension artérielle :

16 $\frac{1}{2}$ -11. Albuminurie notable. Légère glycosurie. Quelques jours plus tard, les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Au point de vue nerveux : léger Kernig, pas de raideur de la nuque, réflexes normaux.

Au point de vue hépatique : foie de volume en apparence normal; rose bengale : 3,4; indice biliaire plasmatique : 3,1. Cette réaction prouve une insuffisance chromagogue moyenne et une légère bilirubinémie.

Dans les jours qui suivent, les crises disparaissent et la guérison se produit sans séquelle.

Le liquide céphalo-rachidien était clair et hypertendu sans lymphocytose.

Les réactions de Bordet-Wassermann et Hecht du sérum étaient négatives.

Le 27 janvier 1930 : azotémie : 0,26.

Le 29 janvier 1930 : Liquide céphalo-rachidien : urée : 0,38. N. total non protéique : 186; polypeptidorachie : 22; I.C. : 0,11.

Le 7 février 1930 : Sang : N. total non protéique : 240; polypeptidémie : 62 — I.C. : 0,25.

Liquide céphalo-rachidien : N. total non protéique : 240; polypeptidorachie : 18 — I.C. : 0,11.

OBSERVATION N^o 5

Mme JAVEL, âgée de 55 ans.

Est atteinte de cirrhose hypertrophique alcoolique avec ascite et subictère. Elle a maigri considérablement et dans le service fait un état fébrile en rapport avec une tuberculose pulmonaire rapidement extensive.

Au point de vue nerveux, aucun syndrome méningé, mais une tendance très nette à des bouffées délirantes avec légère confusion mentale.

Exploration hépatique : indice biliaire plasmatique : 1,9; rose bengale : 2,2.

Réaction de Bordet-Wassermann : négative.

Liquide céphalo-rachidien : normal comme albuminorachie et cytologie.

Sang : N. total non protéique : 263; N. polypeptidique : 115; I.C. : 0,43.

Liquide céphalo-rachidien : N. total non protéique : 150; polypeptidorachie : 0.

OBSERVATION N° 6

M. B..., âgé de 52 ans.

Gros mangeur et buveur, présente depuis 6 ans des signes de cirrhose hypertrophique avec syndrome d'imprégnation éthylique.

Nous le voyons pour la première fois en 1926. C'est un malade dont l'état général est relativement conservé et qui vient consulter pour des troubles digestifs, anorexie, flatulence, nausées.

A ce moment, nous constatons que le foie est dur, régulier; son bord tranchant est facilement palpable sous le rebord costal. La matité hépatique atteint 13 cm. sur la ligne mamelonnaire.

Si l'abdomen est légèrement augmenté de volume, il n'y a ni ascite, ni circulation collatérale.

La rate est percutable sur 11 cm. sur la ligne mamelonnaire.

Le cœur est normal, le pouls régulier, la tension artérielle : 13-8.

A ce moment, nous constatons : glycémie à jeun : 1,06; flèche de glycémie : 0,83 et air de réaction : 1,36.

Coefficient de Maillard : 4,11.

Bordet-Wassermann : négatif.

En 1927, le malade a une poussée d'ascite qui disparaît assez rapidement. L'année suivante, nous le retrouvons dans le même état avec un gros foie, une grosse rate, du subictère, de l'urobilinurie. Coefficient azoturique : 84. Coefficient de Maillard : 11,8.

En 1931, présente des œdèmes des jambes et un peu de glycosurie. Le 27 juin 1931, après une intoxication alimentaire, il tombe dans le coma avec de la diarrhée et des vomissements. Ce coma dure 48 heures. A ce moment, urée sanguine : 0,34; glycémie : 2,30; réserve alcaline : 55.

4 jours plus tard, il sort du coma et à ce moment nous trouvons que l'urée sanguine a diminué à 0,23; la réserve alcaline : 57.

L'azote total non protéique : 240 mmgr.

L'azote polypeptidique : 69.

Indice d'insuffisance de clivage : 0,28.

Le coefficient de Maillard est à 0,33; le C.A.C. 36 % et l'I.B.P. : 12,8.

Le 4 décembre 1933, l'état s'est amélioré, les signes nerveux ont disparu. Le coefficient de Maillard est à 12,7 %. Il n'y a pas d'ascite, pas de glycosurie; l'état général est en amélioration notable.

Mais le malade meurt en décembre 1933, au cours d'un syndrome toxique avec coma, de la diarrhée et du sub-délire.

OBSERVATION N^o 7

Mme LEL..., 33 ans, couturière.

Entre à l'hôpital de la Charité, salle Frère-Côme, le 5 mars 1933, ayant eu la veille des hématémèses assez abondantes avec hémorragie intestinale. Dès son entrée, elle a une prostration intense avec un ictère franc.

Le foie est augmenté de volume; il est dur, lisse et régulier, indolore et mobile. La rate est un peu grosse. On trouve des signes d'une ascite très peu abondante avec matité très localisée dans les flancs.

Le cœur présente un double souffle de la base, sans propagation; la tension artérielle est à 17-10; le pouls à 112; les réflexes sont normaux mais les masses musculaires du mollet sont douloureuses. La température est à 38°3. Les urines contiennent des pigments biliaires et de l'albumine.

Des renseignements fournis par l'entourage nous apprennent que cette malade a déjà eu un ictère pour lequel elle a été hospitalisée le 24 juin 1932 à Lariboisière.

Après son entrée, elle tombe dans le coma et elle meurt le 6 mars 1933.

Chez elle, l'urée sanguine était à 0,45-p.

Polypeptidémie : $394 - 302 = 92$.

I.C. = 0,25.

OBSERVATION N^o 8

Mme CHA..., 43 ans, cartonnrière.

Entre le 15 mars 1932 à l'hôpital Saint-Antoine, salle Rostan.

Le début de son affection semble remonter à un mois, avec des vomissements, de la diarrhée, sensations de fatigue générale. Puis l'ictère apparaît au bout de quelques jours, ainsi qu'une raucité de la voix. Dans ses antécédents, nous trouvons des signes d'éthylisme avoués.

A l'examen, la malade est jaune, amaigrie et prostrée. Elle a du subictère, des téguments et des varicosités des pommettes.

Le foie est abaissé et gros; il mesure 15 cm. sur la ligne mamelonnaire. Il est légèrement douloureux et dur. La rate est franchement percutable. Il y a une ascite peu abondante et mobile et des œdèmes aux membres inférieurs. Les selles sont peu colorées, les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, mais des pigments biliaires. Les poumons présentent quelques râles à la base droite.

Les bruits du cœur sont sourds et la tension artérielle à 9-6. Les réflexes sont diminués.

L'état va rapidement en s'aggravant. L'amaigrissement s'accroît. La température est oscillante et élevée. Si l'ictère n'augmente pas d'intensité, la prostration s'accroît. L'oligurie est extrême : 200 à 250 cm³; les urines contiennent alors une grosse quantité d'albumine. La malade meurt dans le coma le 28 mars 1933.

Chez elle, nous avons trouvé :

Urée sanguine : 0,42.

I.B.P. : 11,7.

Taux rétionnel de rose bengale : 10,5.

Polypeptidémie : 315 — 221 = 94 mmgr. par litre.

I.C. = 0,29.

OBSERVATION N° 9

M. CHAN..., âgé de 59 ans.

Entre à l'hôpital de la Charité le 5 décembre 1932, salle Rayer, pour des douleurs dans les membres inférieurs.

A l'examen, on est frappé par son subictère, son abdomen considérablement augmenté de volume; l'ombilic est déplissé en doigt de gant; la peau sèche, écailleuse; la circulation collatérale dessine un réseau veineux sus et sous-ombilical. L'ascite est libre, très abondante, le foie est ptosé, dur et petit, la rate est hypertrophiée. Il y a des œdèmes malléolaires.

Le cœur est normal, la tension est 12-7; il y a une zone congestive à la base pulmonaire droite. Le malade urine 1 litre 1/2 environ. La glycémie est à 1,23.

Le 9 décembre, la ponction d'ascite montre de nombreuses cellules endothéliales, quelques rares lymphocytes. La réaction de Rivalta est négative.

L'agitation et le délire, la raideur de la nuque et un signe de Kernig font faire une ponction lombaire, qui montre un liquide normal comme taux d'albumine et sans réaction cytologique. Le 19 décembre, l'agitation persiste, l'ascite augmente de volume et l'abdomen est très tendu.

Le 20 décembre, le délire diminue, le signe de Kernig est moins net. Le 30 décembre, une ponction d'ascite devenue nécessaire permet de retirer 5 litres de liquide. Le 21 janvier 1933, il y a de l'acide diacétique dans les urines. Le 23 janvier, déshydratation intense du tronc et des membres supérieurs, de la face. Les membres inférieurs et les organes génitaux sont œdématisés. L'ascite

punctionnée se reproduit rapidement. Le 4 février, on est encore obligé de l'évacuer.

Le 7 février, la torpeur devient intense, la respiration prend le type de Cheyne-Stokes et le malade meurt dans le coma.

Les explorations fonctionnelles nous ont montré :

Galactosurie provoquée :

I.	92	12,55 $\frac{0'}{00}$	1,154
II.	90	9,9 $\frac{0'}{00}$	0,810
III.	128	1,76 $\frac{0'}{00}$	0,225
IV.	650	0	
	960		2,189

I.B.P. : 4,56.

Taux rétentionnel de R.B. : 11,1.

Le 8 janvier 1933 :

Polypeptidémie : $300 - 239 = 61$.

Indice d'I.C. : 0,20.

Polypeptidorachie : $213 - 190 = 23$.

Indice d'I.C. : 0,10.

Avant la mort :

Polypeptidémie : $444 - 330 = 114$.

Indice d'I.C. : 0,25.

OBSERVATION N° 10

M. DON..., âgé de 58 ans, chauffeur.

Entre le 22 juin 1932 à l'hôpital de la Charité, salle Rayer, pour augmentation de volume de l'abdomen.

Le début clinique de son affection paraît remonter à mai 1932, où le premier signe qui attire l'attention du malade fut une augmentation de volume de son abdomen, puis apparaissent des troubles digestifs, nausées, anorexie. Peu de temps avant son entrée à l'hôpital, des œdèmes aux membres inférieurs apparaissent.

A l'examen, on se trouve en présence d'un malade amaigri et subictérique. Son ventre est volumineux; il y a de l'ascite abondante, avec circulation collatérale à type porto-cave et cave-cave. Le foie est ptosé, il n'est pas gros, il semble au contraire diminué

de volume, mais il est très dur. La rate est hypertrophiée. Les œdèmes des membres inférieurs gardent le godet. On constate, d'autre part, des râles disséminés de bronchite et de congestion de la base droite. Le cœur est normal, le pouls à 70; la tension artérielle à 12-8.

Au bout de quelques jours, l'ascite augmente de volume. Il faut la ponctionner, et on trouve un liquide à réaction de Rivalta légèrement positive, avec des placards endothéliaux, quelques mononucléaires et des lymphocytes. L'amaigrissement s'accroît rapidement, le traitement au cyanure de mercure est mal supporté; il y a de la diarrhée et de la stomatite. Le syndrome d'insuffisance hépatique s'affirme; des éléments purpuriques apparaissent; l'ictère persiste; la prostration s'accroît, et le malade meurt dans le coma le 17 août 1932.

Les épreuves d'exploration hépatique nous ont montré :

Hymans Van den Bergh, réaction directe : 5,28.

I.B.P. : 5,76.

Taux rétionnel de rose bengale : 7,25.

Urée sanguine : 0,30.

Galactosurie :

I.	48	24,75	⁰ / ₁₀₀	1,188
II.	61	8,55	⁰ / ₁₀₀	0,473
III.	100	3,33	⁰ / ₁₀₀	0,033
IV.	900			
		1.109		1,694

Polypeptidémie : 210 — 115 = 95.

Indice d'I.C. : 0,45.

OBSERVATION N° 11

Mme R..., âgée de 47 ans, couturière.

Entre à la Charité, salle Frère-Côme, le 4 juillet 1932, avec une ascite et un ictère.

Le début clinique de son affection paraît remonter à trois ans. A ce moment, qui est celui de sa ménopause, la malade a des ménorragies abondantes puis des épistaxis abondantes répétées plusieurs fois par jour. Elle accuse aussi des douleurs abdominales diffuses, et le matin des nausées et des vomissements.

Depuis un an, elle remarque du subictère avec anorexie, asthénie et insomnie.

Depuis un mois, son abdomen a notablement augmenté de volume.

A l'examen, on se trouve en présence d'une malade maigrie et asthénique. Elle a un ictère foncé généralisé aux téguments et aux muqueuses. Elle a des varicosités des pommets; la langue est rouge, sèche. Les urines sont rares et foncées.

L'abdomen est volumineux, tendu, la peau est sèche avec des vergetures. On note l'existence d'une circulation collatérale sus et sous-ombilicale.

Le foie est gros et dur, lisse, régulier, à bord tranchant.

L'ascite qui est libre et assez abondante gêne pour examiner la rate qui est cependant percutable sur quatre travers de doigt. Il y a des œdèmes aux membres inférieurs.

Le 24 juillet, la ponction d'ascite est devenue nécessaire. Elle permet de retirer 7 litres de liquide. Puis l'état général s'altère de plus en plus, la prostration augmente. L'ictère reste aussi intense. Le cœur est rapide, régulier, la T. A. à 11-7.

Puis la somnolence et la torpeur deviennent de plus en plus accentuées. On constate un léger signe de Kernig et de la raideur de la nuque.

Le 26 juillet, la somnolence et la prostration tendent au coma, et la malade a eu une légère catatonie. Elle meurt dans le coma le 28 juillet.

Chez elle, le 24 juillet, le temps de saignement était de 1 minute 1/2; le temps de coagulation : 10 minutes.

Urée sanguine : 0,34.

Galactosurie provoquée :

I.	255	2,3 $\frac{0}{100}$	0,586
II.	45	2,8 $\frac{0}{100}$	0,126
III.	190		
IV.		n'a pas uriné	
	490		0,712

Polypeptidémie : 258—153 = 105.

I. C. : 40.

Observations d'ictères graves

OBSERVATION N° 12

M. LAM., âgé de 50 ans, imprimeur.

Entre le 10 mai 1932 à l'hôpital de la Charité, salle Rayer, n° 33, avec un ictère qui date de 15 jours. Le malade est délirant, très prostré, bredouillant à peine quelques paroles.

A l'examen, on se trouve en présence d'un tableau d'ictère grave, ictère relativement peu marqué, hémorragies diffuses, purpura, gingivorragie, épistaxis, hématurie.

Le foie est normal, de dimensions et de consistance, la rate est à peine percutable. Les réflexes rotulien et aquiléen sont plus vifs à gauche qu'à droite. Il n'y a pas d'hyperesthésie cutanée mais un signe de Kernig, les pupilles sont en mydriase.

Le temps de saignement est de dix minutes et demie.

Les urines sont très rares, hautes en couleur, elles contiennent des pigments biliaires et des traces d'albumine.

La glycémie est à 0,70.

Polypeptidémie : $650 - 542 = 108$ mm. par litre.

Indice d'I. C. : 0,16.

Polypeptidorachie : $502 - 477 = 25$ mmg. par litre.

Indice d'insuffisance de clivage = 0,05.

Le malade est mort dans le coma le jour de son entrée à l'hôpital.

OBSERVATION N° 13

Mme B..., 45 ans, domestique.

Entre le 13 juin 1932 à l'hôpital de la Charité, salle Frères-Côme, pour un ictère.

Le début de son affection paraît remonter à 15 jours, avec un ictère survenu sans crise douloureuse, avec augmentation de la coloration des urines qui sont assez abondantes. Les selles sont un peu décolorées et la malade n'accuse pas de fièvre. Il n'y a pas

de prurit, ni nausée, ni vomissement, cependant on note une asthénie assez marquée. Déjà en mars 1932, la malade avait eu un ictère qui avait duré trois semaines environ avec douleurs vagues dans l'hypocondre droit.

A l'examen, au moment de son entrée, on constate l'existence d'un ictère peu intense mais généralisé. L'abdomen est souple, non douloureux, le foie est normal, de dimensions et de consistance, la rate est cependant percevable sur plus de trois travers de doigt, la T. A. est à 12-9, les réflexes sont normaux.

Le 16 juin, apparaissent des troubles psychiques, confusion mentale avec bouffées délirantes, les urines sont un peu diminuées avec présence de pigments et de sels biliaires.

Le 19 juin, apparaissent des éléments purpuriques aux membres et à l'abdomen, — des hémorragies buccales et nasales. D'autre part, on constate des signes méningés, un signe de Babinski à droite, quelques convulsions et l'apparition de contractures.

Le 20 juin, la malade tombe dans le coma et meurt avec une légère réaction fébrile.

Nous avons constaté chez elle, le 16 juin, que l'urée sanguine était à 0,35 — la réaction de Bordet-Wassermann légèrement positive dans le sang.

Galactosurie provoquée :

I.	96 cm ³	19,8 $\frac{0}{100}$	1,963
II.	116 cm ³	27,5 $\frac{0}{100}$	3,190
III.	154 cm ³	12,24 $\frac{0}{100}$	1,740
IV.	518 cm ³	traces	traces
	884 cm ³		6,893

Examen hématologique : globules rouges : 4.200.000
globules blancs : 10.000
réticulocytes : 3,7 %

L'hémoculture a montré du para A.

Polypeptidémie, le 17 juin :

592 — 460 = 132 mmg. par litre.
I. C. = 0,22

Polypeptidorachie :

472 — 447 = 25 mmg. par litre.
I. C. = 0,05

OBSERVATION N^o 14

Mme DEL..., 45 ans, cuisinière.

Entre à l'hôpital Saint-Antoine le 12 mai 1932 dans un état de prostration intense, ne répondant qu'à peine aux question qu'on lui pose.

A l'examen, on constate un ictère diffus assez marqué, s'étendant à tous les téguments.

L'examen de l'abdomen montre une ascite abondante, mobile, qui daterait de trois semaines environ. Le foie est gros, régulier, non douloureux. La rate est augmentée de volume facilement perceptible.

On note d'autre part l'existence d'érythèmes morbilliformes et d'éléments purpuriques surtout aux membres inférieurs.

La température est à 40, le pouls rapide, mal frappé, tension artérielle 12-9.

D'autre part, il y a une réaction méningée caractérisée par un signe de KERNIG, de la raideur de la nuque, les réflexes sont un peu vifs aux membres supérieurs et inférieurs. Les urines sont très diminuées, contiennent de l'albumine, des pigments biliaires et des sels biliaires.

L'état de prostration s'accroît, entrecoupé de phases d'agitation, il devient rapidement un véritable coma dans lequel la malade meurt le lendemain de son entrée.

Chez elle, nous avons constaté une glycémie à 2,10, urée sanguine à 0,75.

Polypeptidémie	976—870 = 106 mmg. par litre.
Indice d'I. C.	0,108.
Polypeptidorachie . . .	385—348 = 37.
Indice d'I. C.	0,09.

OBSERVATION N^o 15

M. FL..., 10 ans.

Entre le 11 février 1933 à l'hôpital des Enfants-Malades.

On constate son amaigrissement intense et un ictère très marqué. Le début de l'affection paraît remonter au 3 janvier, date à laquelle il a des épistaxis abondantes avec une réaction fébrile très modérée. 3 jours avant son arrivée à l'hôpital, l'enfant devient jaune — il n'a pas de fièvre, les urines sont foncées et les selles décolorées. La veille de son entrée, de nouveau, épistaxis et vo-

missemments avec des douleurs abdominales très vives et intermittentes.

A l'examen, l'état général est très grave, l'adynamie et la prostration sont marquées. L'ictère généralisé et intense, la température à 36°8, le pouls à 92. Le cœur est normal, la T. A. 9 1/2-6. On trouve un foie très douloureux, considérablement augmenté de volume, dépassent de trois travers de doigt le rebord costal. La rate est facilement percutable et même palpable. L'abdomen n'est pas douloureux. Les réflexes rotuliens sont très faibles. Il n'y a pas de signes méningés.

Les urines sont rares, sanglantes et très chargées en pigments biliaires, l'urée sanguine est à 1,55.

L'état s'aggrave et le malade meurt le lendemain matin.

Nous avons trouvé :

une polypeptidémie à $970 - 825 = 145$ mmg. par litre
et un I. C. à 0,14.

OBSERVATION N^o 16

Mme R., âgée de 64 ans.

Entrée le 21 mars 1933, salle Frères-Côme, à l'hôpital de la Charité, pour un ictère dont le début clinique paraît remonter à 6 semaines.

La malade est prostrée, abattue, elle raconte difficilement que sa jaunisse est survenue progressivement et qu'à mesure que les téguments se teintaient, une impression de fatigue croissante l'obligeait à garder la chambre et à s'aliter. En même temps, s'installent une céphalée intense et des vomissements, pas de fièvre, pas de douleurs, anorexie complète, mais au début pas d'amaigrissement.

A l'examen, l'ictère est jaune franc et colore la muqueuse de la bouche et du voile du palais. La langue est saburrale et humide, l'haleine désagréable.

L'ictère s'accompagne de décoloration des matières qui sont d'aspect grasseux, de teinte mastic et d'odeur fétide. Les urines sont diminuées, mousseuses, hautes en couleur; les réactions de Hay et de Gmelin y sont positives, il n'y a pas de sucre, mais il existe un peu d'albumine.

L'abdomen est sonore à la percussion, ce météorisme se traduit aussi par un gonflement net et visible.

Le foie est un peu augmenté de volume, son bord supérieur est au niveau habituel mais le bord inférieur dépasse les fausses côtes d'un travers de doigt. Il est sensible à la palpation, son diamètre vertical est de 13 cm.

Le 29 décembre 1932, la malade, jusque-là bien portante, présente des douleurs lombaires. A cette date, pour calmer ses douleurs, elle prend deux comprimés de 50 centigrammes d'atophan chaque matin dans un demi-verre d'eau jusqu'au 12 janvier 1933, date à laquelle elle ramène la dose quotidienne à un comprimé de 50 centigrammes.

La malade a suivi ce traitement avec une régularité parfaite jusqu'à son entrée à l'hôpital, c'est-à-dire pendant près de trois mois. Pendant toute cette période, elle accuse une impression d'asthénie croissante, puis, au début de mars, remarque l'apparition de jaunisse.

Il faut noter l'absence totale de tout trouble hépatique antérieur.

Evolution. — La malade est restée dans un état de demi-coma du 21 au 26 mars.

L'ictère n'a pas subi de modifications notables; les selles sont demeurées constamment décolorées. Nous avons pu pratiquer quelques épreuves d'exploration fonctionnelle du foie.

Indice biliaire plasmatique : 23.

Réaction d'Hymans van den Bergh : directe, prompte, totale, quantitativement : plus de 26.

Deux dosages d'urée sanguine ont montré une augmentation notable :

Le 25 mars : 5 grammes pour 1.000;

Le 27 mars : 6 gr. 50.

Numération globulaire (le 24 mars) :

Hémoglobine	90 %
Globules rouges	4.800.000
— blancs	10.000

Equilibre leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	83 %
— éosinophiles.	7 %
— basophiles.	2 %
Grands monos	6 %
Moyen : monos	2 %
Lymphocytes.	0 %

Polypeptidémie : 2270 — 2155 = 115

I.C. : 0,05.

Polypeptidorachie : 2470 — 2449 = 21.

I.C. rachidien : 0,009.

Le 27 mars, la température s'abaisse; la malade tombe dans le coma qui s'accroît peu à peu et meurt le lendemain.

Observations de néphrites

OBSERVATION N° 17

M. AYR..., 54 ans (1).

Entre le 2 décembre 1929. Ancienne néphrite chronique avec hypertension et bruit de galop. Insuffisance cardiaque avec gros foie, œdèmes, légère ascite et cyanose.

Azotémie : 2 décembre 1929 : 2,49
4 décembre 1929 : 1,79
13 décembre 1929 : 1,09
20 décembre 1929 : 1,98

Liquide céphalo-rachidien : polypeptidorachie : 52.

I.C. : 0,11.

Réaction de Folin décèle de petites quantités d'amino-acides.

OBSERVATION N° 18

M. ERMEL..., 62 ans.

Entre le 13 mars 1930. Depuis six mois, sont survenus des signes d'insuffisance cardiaque, dyspnée d'effort, dyspnée nocturne, œdème malléolaire. Après des accalmies passagères, les signes s'accusent au début de mars, sous la forme d'une dyspnée nocturne continue empêchant tout sommeil.

Etat actuel : Cheyne-Stokes. Bruit de galop. Tension artérielle 18-11 1/2. Léger disque d'albumine. Gros foie d'hépatite scléro-congestive de 15 centimètres sur la ligne mamelonnaire sans grosse rate.

Signe d'intoxication nerveuse : léger Kernig, pas de raideur de la nuque.

Sang : azotémie : 0,45. N. total non protéique : 316. N. polypeptidique : 96. I.C. : 0,30.

Liquide céphalo-rachidien : clair, hypertendu, normal au point de vue cytologique. N. total non protéique : 187; polypeptidorachie : 54. I. C. : 0,28.

(1) Cette observation, et quelques-unes des suivantes, nous ont été communiquées par Noël FRASSINGER et Léon MICHAUX).

OBSERVATION N° 19

Mme G..., âgée de 78 ans.

Néphrite chronique avec hypertension artérielle de 23-12 1/2 et azotémie : 1,41.

Cette malade ne se plaint que de vomissements fréquents que, ni le régime, ni le traitement, ne peuvent atténuer. Comme cette malade est éthylique et présente un gros foie dur, ces vomissements sont au début attribués à une gastrite éthylique, quand il s'agit, en réalité, des vomissements azotémiques.

Aucun signe méningé ni nerveux.

Liquide céphalo-rachidien : normal au point de vue cytologique : N. total non protéique : 395 ; polypeptidorachie : 38. I.C. : 0,09.

Observations d'hémiplégies par hémorragie ou ramollissement cérébral

OBSERVATION N° 20

M. B..., âgé de 49 ans.

Hypertendu depuis plusieurs années, 25-15 depuis 1921, non spécifique, à Wassermann et Hecht négatifs, fait brusquement, sans perte de connaissance, une hémiplégie totale gauche avec syndrome méningé le 3 novembre 1929. Il s'agit d'une hémorragie cérébrale avec inondation méningée. Il existe des troubles cérébraux importants, somnolence, torpeur, et à certaines périodes un peu de confusion mentale.

Le 13 novembre, l'hémorragie méningée est guérie. L'albuminurie du syndrome de Georges Guillain a disparu.

Liquide céphalo-rachidien : clair; albumine : 0,25; lymphocytose légère à 50 par millimètre cube.

Le 30 novembre : apparaît une violente céphalée, la température monte à 39°5.

Le lendemain, notre malade est dans le coma avec Cheyne-Stokes. Tous les signes méningés aigus s'effacent en 48 heures.

Liquide céphalo-rachidien le 1^{er} décembre : trouble; albumine : 0,80; forte polynucléose dépassant 200 par mm³ aseptique.

Nouvelle rechute de méningite fébrile le 7 décembre avec Kernig et raideur de la nuque.

A la troisième rechute, le 11 décembre, les signes méningés sont moins marqués.

Une autre ponction lombaire est faite à la troisième poussée de méningite. Liquide céphalo-rachidien : 11 décembre : clair, aseptique; 70 leucocytes par mm³, surtout des polynucléaires, rares lymphos, pas de microbes.

Le 18 décembre : clair, aseptique, 4 leucocytes par mm³; albumine : 0,20.

Pendant les mois de janvier et février, à plusieurs reprises se produisent des rechutes de ces méningites aseptiques. Lentement, elles s'effacent pour que l'état général s'améliore fin février. Mais il per-

siste encore un Kernig très net avec raideur de la nuque, jusqu'au milieu de mars.

Les examens complémentaires n'ont apporté aucun renseignement.

Fond de l'œil normal, vision normale.

Fonctionnement hépatique : 11 janvier 1930 : indice biliaire plasmatique : 1,8; rose bengale : 1,8.

Examen du métabolisme polypeptidique :

Le 29 décembre 1929 : Liquide céphalo-rachidien : N. total non protéique : 219; polypeptidorachie : 40. I.C. : 0,18. Présence de petites quantités d'acides aminés (procédé de Folin).

Le 4 janvier 1930 : Liquide céphalo-rachidien : urée hypobromite : 0,32. N. total non protéique : 186; polypeptidorachie : 56. I.C. : 0,30.

Le 1^{er} février 1930 : Sang : N. polypeptidique : 49. I.C. : 0,20. Liquide céphalo-rachidien : N. total non protéique : 173; polypeptidorachie : 46. I.C. : 0,26.

Le 8 mars 1930 : Sang : N. total non protéique : 225. N. polypeptidique : 84. I.C. : 0,32.

Liquide céphalo-rachidien : N. total non protéique : 173; polypeptidorachie : 40. I.C. : 0,23.

Le 10 avril 1930 : Sang : N. total non protéique : 305. N. polypeptidique : 106. I.C. : 0,34.

Liquide céphalo-rachidien : N. total non protéique : 184; polypeptidorachie : 16. I.C. : 0,08.

OBSERVATION N° 21

M. MAI..., âgé de 54 ans.

Entre à la Charité, salle Rayer, le 12 novembre 1932, avec une hémiplegie droite qui date de trois semaines et qui a commencé par de l'amnésie, puis de l'anarthrie. Trois jours avant son entrée, des troubles paralytiques s'installent au membre supérieur droit avec diminution de la force musculaire à l'avant-bras et à la main.

A l'examen, on se trouve en présence d'un malade dans le coma; le membre supérieur droit est inerte, en flexion, le bras, en abduction, l'avant-bras fléchi à angle droit sur le bras.

Au membre inférieur persiste un certain degré de motilité volontaire.

Les mouvements passifs sont possibles et non douloureux. Il n'y a pas de paralysie faciale, les réflexes sont vifs, surtout à droite; on trouve du même côté un signe de Babinsky. Le réflexe médio-pubien est dissocié; il n'y a pas d'automatisme médullaire, pas de clonus de la rotule ni de trépidation épileptoïde du pied. On ne trouve pas de troubles de la sensibilité, mais il y a de l'incontinence d'urine.

Le malade sort du coma peu après son entrée à l'hôpital, mais persiste de la dysarthrie. La température est à 37. La T.A. à 14-8. Le cœur est normal.

La torpeur réapparaît le 24 novembre, et l'on trouve aussi de la raideur de la nuque et des contractures plus intenses qu'au début du côté droit. Le malade meurt le 2 décembre.

Chez lui, nous avons trouvé : l'urée sanguine : 0,85; une réaction de Wassermann négative. A la ponction lombaire : un L.C.R. avec cinq éléments par mm³; une albumine normale. Polypeptidorachie : 537 — 522 = 15 et I.C. : 0,02.

OBSERVATION N° 22

M. FANO..., âgé de 42 ans.

Fait le 19 février 1930, au cours d'une grippe catarrhale banale, sans perte de connaissance et d'une façon rapidement progressive, une hémiplegie droite complète avec aphasie motrice. Sa tension est peu élevée : 11 1/2-9. Rien au cœur. Pas d'albuminurie. Pendant quelques jours, les fonctions intellectuelles sont inexplorables, puis, lentement, se manifeste une amélioration de l'intelligence et de l'aphasie. Le fond d'œil est normal. Le 13 mars, on observe un léger signe de Kernig à gauche, pas de raideur de la nuque, et une raie méningée évidente.

Bordet-Wassermann : Négatif.

Exploration hépatique : traces minimales d'urobiline. Rose bengale : 1. Indice biliaire plasmatique : 1,82. Liquide céphalo-rachidien normal. Wassermann : négatif.

Le 12 mars 1930 : sang : N. total non protéique : 333. N. polypeptidique : 95. I.C. : 0,28.

Liquide céphalo-rachidien : N. total non protéique : 193; polypeptidorachie : 15. I.C. : 0,07.



CONCLUSIONS

Nous avons examiné les principaux facteurs qui règlent le taux polypeptidique dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.

Les uns sont des facteurs d'apport : normalement d'origine digestive ; les polypeptides qui résultent de la désintégration des grosses molécules protidiques au cours de l'assimilation sont amenés au foie par la veine porte.

Anormalement, le taux polypeptidique peut être augmenté au cours de certains états pathologiques qui déclenchent un processus de désintégration tissulaire. (Histolyse hépatique ou hémorragie cérébrale, par exemple.)

A l'opposé, agissent, pour limiter le taux polypeptidique à la normale, deux facteurs : l'un de désintégration, c'est le foie dans sa fonction d'uréopoïèse ; l'autre, c'est le rein dans son rôle d'élimination.

Pour juger exactement des conditions d'apparition de l'intoxication polypeptidique, il est nécessaire d'envisager ses causes dans une vue d'ensemble qui permet par sa perspective de donner à chacune sa place normale et sa relative importance. Vouloir, *a priori*, fragmenter le problème et ne le résoudre que partiellement, serait, certes, plus facile, mais nous condamnerait inévitablement à l'erreur. Pour apprécier la part de chacun parmi les éléments pathogéniques de l'intoxication, résumons les modalités d'action de chacun d'eux.

L'apport digestif est évidemment variable avec la quantité et la qualité des aliments ingérés ; nous avons vu chez le chien le taux de polypeptidémie augmenter après un repas abondant de poudre de viande ou de peptone.

Le rôle d'arrêt ou de désintégration du foie est plus complexe; nos expériences après hépatectomies nous ont apporté à ce sujet un argument formel; quand le foie est enlevé, le taux polypeptidique s'élève constamment et demeure élevé pendant les heures de survie. Si, pendant ce laps de temps, cet afflux de polypeptides ne peut être d'origine digestive, il provient des lésions tissulaires liées à l'acte opératoire lui-même.

Si les expériences, après l'établissement de la fistule d'Eck, ne nous ont pas montré de modifications des polypeptides par cette dérivation portale et par l'absence d'arrivée directe au foie du sang d'origine intestinale, elles nous ont permis de préciser comment se fait le rôle d'arrêt du foie : ce n'est pas de façon brutale, au premier passage, mais au cours de passages successifs, par une épuration lente et étalée, que le foie empêche le maintien en circulation des grosses molécules peptidiques.

Ceci nous explique, qu'au point de vue clinique, une insuffisance hépatique modérée est compatible avec un taux de polypeptidémie presque physiologique : le parenchyme hépatique fragmentant la difficulté, celle-ci doit être très importante pour devenir insurmontable.

Dans nos expériences, après autolyse traumatique de la rate, nous voyons qu'un parenchyme hépatique non altéré est capable de maintenir à des chiffres normaux le taux des polypeptides dont une quantité importante est cependant mise en liberté par les lésions spléniques.

Au contraire, quand le foie est lui-même altéré par ses propres lésions dégénératives, celles-ci déclenchent une élévation rapide et sans tolérance possible du taux de polypeptidémie. Tels sont les résultats constatés après les ligatures de branches du pédicule hépatique. Ces lésions nous ont donné, en même temps qu'une hyperpolypeptidémie, une forte augmentation de l'indice d'insuffisance de clivage, le taux d'azote total non protéique n'étant pas extrêmement élevé.

Le facteur rénal joue, à l'égard des polypeptides comme à celui des autres éléments de la série azotée,

son rôle d'élimination. La barrière rénale, en s'élevant, contribue à augmenter le taux de polypeptidémie, mais en même temps, elle accroît celui de l'azote total non protéique, et, si les polipeptidémies d'origine rénale peuvent atteindre des chiffres considérables par accumulation lente, elles n'entraînent pas une grosse élévation de l'indice d'insuffisance de clivage; elles présentent par là une différence fondamentale avec les hyperpolypeptidémies d'origine hépatique.

Les lésions de destruction tissulaire peuvent être à la base, elles aussi, d'hyperpolypeptidémie qui sera d'autant plus élevée que le parenchyme hépatique sera incapable de l'amortir et que s'ajoutera un obstacle rénal à l'élimination.

Les observations cliniques que nous avons relevées nous rendent compte de la même façon du jeu de ces différents facteurs.

Au cours des cirrhoses, quand l'insuffisance hépatique est modérée cliniquement, le taux polypeptidique s'élève peu, mais l'indice de clivage augmente plus précocément entre 0,20 et 0,30.

Dans les cas graves, le taux de polypeptidémie monte aux environs de 100 mmgr. et plus, tandis que l'indice de clivage peut atteindre 0,40 environ. *Nous pouvons donc dire que l'augmentation de l'indice de clivage est plus précoce que celle du taux de polypeptidémie qui est tardive, ainsi que nous le faisait prévoir l'expérimentation, et que l'élévation forte du taux polypeptidique dans le sérum comporte un pronostic extrêmement grave.*

Dans les ictères graves, nous avons la même augmentation de la polypeptidémie à 100 mmgr. et plus, avec la même valeur pronostique, et si l'indice de clivage est relativement moins fort, il oscille entre 0,10 et 0,20;

cette différence est la conséquence de la fréquente association de lésions rénales aux lésions hépatiques.

Au cours des néphrites, on a voulu donner un rôle prépondérant aux polypeptides dans la pathogénie de l'intoxication urémique. Si le taux de polypeptidémie suit, dans une certaine mesure, l'évolution des signes cliniques, le parallélisme est loin d'être absolu. Ce syndrome toxique est, en réalité, complexe; il relève aussi d'autres facteurs extrêmement nombreux, et il est difficile d'établir le pronostic d'une néphrite aiguë ou chronique sur la notion du taux de polypeptidémie.

Quant à l'hyperpolypeptidémie d'origine tissulaire, elle traduit, d'une part, l'importance des lésions de désintégration et leur gravité, et, d'autre part, le degré d'intolérance du sujet à ces éléments toxiques, soit par insuffisance hépatique, soit par insuffisance rénale ou par l'association des deux.

Dans le liquide céphalo-rachidien, comme l'ont montré FIESSINGER, MICHAUX et HERBAIN, l'hyperpolypeptidorachie peut être due à une lésion de désintégration locale ou secondaire à une hyperpolypeptidémie, sans qu'on puisse établir de rapport constant entre les taux des deux milieux. Certaines méningites toxiques sont dues à une augmentation des polypeptides dans le liquide céphalo-rachidien.

En résumé, nous voyons que l'étude de l'hyperpolypeptidémie est complexe, elle est particulièrement importante au cours des affections hépatiques, dont elle implique un pronostic sévère. Elle est alors un élément important de l'exploration fonctionnelle du foie. Elle mérite de prendre place à côté des autres procédés d'exploration scientifique déjà couramment employés, tels la mesure de la glycémie et de la galactosurie provoquée, l'indice biliaire plasmatique, l'épreuve de l'élimination du rose bengale, le coefficient ammoniacal corrigé, les coefficients azotés.

En dehors des conclusions qu'on peut en tirer pour la connaissance du métabolisme des matières protéiques, elle permet de préciser un point important de la fonction d'uréopoïèse qui doit être étudiée en même temps que les autres fonctions hépatiques. La notion maintenant classique de l'asynergie fonctionnelle nous impose de multiplier les modes d'investigation plutôt que de les opposer les uns aux autres ou de vouloir en négliger la valeur dans une obstination stérile.

Vu :

Le Doyen :

G. ROUSSY.

Le Président de thèse :

N. FIESSINGER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABDERHALDEN. — Isolierung von Aminosäuren aus Blut. (*Ztschr. für phi Chem.* 1921, t. 114, pp. 250-254.)
- ABDERHALDEN, GIGON et LONDON. — In *Traité de physiologie normale et pathol. (Roger et Binet, t. 3, p. 157.)*
- ABDERHALDEN et ROSNER. — La question de la présence des polypeptides dans le plasma et le sérum sanguin. (*Ferments Forschung*, 1928, pp. 102-110.)
- BALO et BELA KORPARSY. — The Encephalitiv of dogs with Eck fistula fed on meat. (*Arch. of Patho.*, 1932, t. 13, p. 80 à 87.)
- BOUCKAERT Jean-J. — Technique d'hépatectomie en un temps. (*C. R. des S. de la Soc. Biol.*, 23 février 1929, p. 768.)
- CAZALS M. — L'hyperpolypeptidémie post-opératoire. (*Revue générale*, Montpellier, 1932.)
- CLAUDE, BARUCK et OLIVIER H.-R. — Polypeptidorachie et insuffisance hépatique dans le sommeil cataleptique et dans la stupeur cacatonique. (*C.R. des S. de la S. de Biol.*, 1932, t. 110, p. 1275.)
- CLAUDE, DUBLINEAU, MASQUIN et Mlle BERNARD. — Recherches sur les polypeptides du sang et du liquide céphalo-rachidien dans quelques psychoses alcooliques. (*C. R. des S. de la S. de Biol.*, t. 110, n° 28, juillet 1932.)
- CRISTOL Paul. — Etude sur la désalbumination du sang et des humeurs en vue du dosage de l'azote total non protéique. (*Thèse de Montpellier*, 1926.)
- CRISTOL et PUECH. — Troubles du métabolisme azoté intermédiaire en pathologie. Recherches expérimentales et cliniques sur les polypeptides du sérum sanguin. (*Académie des Sciences de Montpellier*, 1929.)
- CRISTOL et PUECH. — Rôle des polypeptides dans l'intoxication urémique. Indice de polypeptidémie et néphrite urémique. (*Annales de médecine*, janvier 1929.)
- Idem (*Annales de médecine*, octobre 1931.)

- CRISTOL, HEDON et PUECH. — Le passage des polypeptides digestifs dans la circulation porte et leur arrêt dans le foie. (*C. R. Ac. des S.*, 1926, t. 182, pp. 416 à 418.)
- DUVAL Pierre. — Polypeptidémie dans les brûlures graves. (*Bul. de la S. de Chirurgie*, 8 novembre 1933.)
- FIESSINGER N. — Le comportement de la fonction d'arrêt du foie. (*P. Médicale*, N° 90, 9 novembre 1932.)
- Les bases scientifiques de l'insuffisance hépatique. (*Journal des Praticiens*, N° 42, 21 octobre 1933.)
- FIESSINGER N. et HERBAIN M. — Le dosage des polypeptides dans les solutions protidiques à concentration variable. (*C. R. des S. de la S. de Biol.*, 5 avril 1930.)
- FIESSINGER N., HERBAIN M. et LANCON R. — L'évolution de la polypeptidémie chez les chiens porteurs de fistules d'Eck. (*C. R. des S. de la S. de Biol.*, t. 109, p. 371, 5 février 1932.)
- La traversée hépatique des polypeptides. (*Arch. Internat. de Pharmacodynamie et thérapie*, 1932, vol. 43, fasc. 2, pp. 216 à 236.)
- FIESSINGER N., MICHAUX L. et HERBAIN M. — Les troubles nerveux de la grande insuffisance hépatique, étude clinique et pathogénique. Méningite toxique et polypeptidorachie. (*Revue de médecine*, N° 10, décembre 1930.)
- FIESSINGER N., OLIVIER H.-R. et HERBAIN M. — Indice de désamination sanguine comme épreuve d'exploration fonctionnelle du foie. (*Bul. et M. Soc. méd. des Hôp.*, 19 novembre 1926, t. 50, N° 35.)
- FIESSINGER N. et WALTER H. — L'insuffisance hépatique et l'asynergie fonctionnelle en médecine expérimentale et en pathologie humaine. (*P. M.*, N° 99, 10 décembre 1930.)
- FISCHLER. — Physiologie und Pathologie der Leber. (Berlin, 1925.)
- FISCHLER et KOSSWD. — Vorläufige Mitteilung über den Ort der Aceton Körperbildung. (*D. Arch. für Klin. Med.*, t. III, 1913, p. 479.)

- FRENEL Y SARTA et F.-C. CANALE. — La hyperpolypeptidémie en los post-opérativos en las néphritis urémigénas y en las insuficiencias hepáticas. (*Congrès international de Biologie*, Montevideo, 7-12 octobre 1930.)
- Idem. (*Arch. de la Soc. de Biol.*, Montevideo, 1931, fasc. 4, pp. 789 à 800.)
- FREUND et GRAFE. — Gesamtstoffwechsel, Einveissumsatz à verlaùf schwerster Infectionen nach Ausschaltung der Wärmeregulation. (*Deut. Med. Woch.*, 1917, t. 43, pp. 31 à 41.)
- Idem. (*Munch med. Woch.*, 1916, t. 53, p. 1559.)
- GARNIER et REILLY. — Les ictères graves primitifs. (*P. M.*, 1^{er} novembre 1919, N^o 64, p. 641.)
- GEBARDT et FRICKE. — Untersuchungen am Eck Fistel Hund. Blutzucker nach glukose Belastung beim Eck Fistel Hund. (*Zeischrift fur exp. Med.*, 1930, t. 73, p. 45.)
- Untersuchungen am Eck Fistel Hund. Zur frag der Heberschadigung beim Eck Fistel Hund. (*L. ges. exp. med.*, 1931, t. 77, pp. 750 à 761.)
- Untersuchungen am Eck Fistel Hund. Fleisch intoxication in Leber extract fusterung. (*L. ges. exp. med.*, 1929, t. 73, p. 45.)
- GOTTSCHALK à NONNENBRUCK. — Die Bedeutung der Leber für die Harnstoffbildung. (*Arch. für exper. Pathol. à Pharmac.*, 1923, t. 99, p. 261.)
- HAHN, MASSEN, NENCKI et PAWLOW. — Die Eck'sche Fistellzzwischen unterer Hohlwene à Pfortader. (*Arch. f. exp. Pathol. à Pharmac.*, t. 32, 1893, p. 161.)
- HULSE et STRAUSS. — Zur Frage der Blutdrucksteigerung Uber die Wirkung höherer Eiweiss spaltprodukte auf den Blutdruck u ihr Vorkommen im Blute bei hypertonischen Nierenkrankheiten.
- KALMYKOFF. — Sur l'étude des produits intermédiaires des désintégrations des protéiques. (*Pfluger's Arch.*, 1924, t. 182, pp. 416 à 418.)
- KEPINOV L. et PETIT-DUTAILLIS. — A propos de la note de J.-J. Boukaert relative à une technique d'hépatectomie en un temps chez le chien. (*C. R. des S. de la S. de Biol.*, 6 juillet 1929, p. 864.)

- KOTSCHNEFF. — Das verhalten verschiedener organe gegenüber dem Aminostickstoff des Blutes nach Versuchen am angiotomierten Hunden. (*Pfluger's Arch.*, 1926, t. 214, pp. 343 à 348.)
- LAMBRET et DRIESSENS. — L'hyperpolypeptidémie secondaire aux opérations chirurgicales. (*Soc. de Biol. de Lille*, 11 mai 1930, p. 567.)
- Idem. (*C. R. des S. de la S. de Biol.*, 1930, t. 2.)
- LANCON R. — Evolution comparée de la polypeptidémie dans les heures qui suivent l'hépatectomie et la fistule d'Eck chez le chien. (*C. R. des S. de la S. de Biol.*, 1933, t. 112, pp. 57 à 59.)
- LAURANCE J.-S. et NADDOCK. — Variations in the number of white blood cells in dogs following Eck Fistula. (*Arch. of Path.*, 1930, t. 9, pp. 461 à 472.)
- LOEPER M., SOULIE P. et LESURE A. — Rétention des ferments protéolytiques dans l'imperméabilité rénale. (*C.R. des S. de la S. de Biol.*, 1932, t. 110, pp. 513 à 515.)
- MANN et MAGATH. — Studies on the physiology of the liver. Effects of total hepatectomy on the desamination. (*Am. Journal of Physiology*, 1926, t. 78, pp. 258 à 269.)
- MANN et WILLIAMSEN. — The hepatic function in chloroform and Phosphorus poisoning. (*Am. Journ. of Physiology*, 1923, t. 65, p. 267.)
- MARTENS. — Considérations sur le dosage séparé des amino-acides et des polypeptides dans les produits de digestion des protéines. (*C. R. des S. de la S. de Biol.*, 1^{er} mars 1927, p. 454.)
- Contribution à l'étude de l'azote peptidique dans le sang. (*C. R. des S. de la S. de Ch. de Biol.*, décembre 1928, pp. 1336 à 1372.)
- Contribution à l'étude de l'intervention du foie dans la fixation et la synthèse des peptides. (*C. R. des S. de la S. ch. de Biol.*, 15 novembre 1932, t. 15, N° 3, p. 369.)
- Rôle de la paroi intestinale et du foie lors de la résorption des produits de digestion des protéides. (*C. R. des S. de la S. de Ch. Biol.*, 1931, t. 13, pp. 1187 à 1198.)

- Variations du taux de l'azote peptidique au cours du choc sérique et histaminique chez le chien. (*C. R. des S. de la S. de Ch. Biol.*, décembre 1931, t. 13, pp. 1199 à 1204.)
- Régulation de l'amino-acidémie et de la polypeptidémie. (*Arch. Int. Méd. Exp.*, novembre 1933, vol. 8, fasc. 3, pp. 361 à 482.)
- MEKEE OLDS et STAFFARD. — On the manner of anastomosis of the hepatic and portal circulations. (*Bull. J. Hopkins Hospital*, septembre 1930, pp. 176 à 185.)
- MORAWITZ et DIETSCHY. — Uber Albumosurie nebst Bemerkungen über das Verkommen von albumosen in Blut. (*Arch. fur. exp. Path. u. Pharmac.*, 1906, t. 54, pp. 88 à 103.)
- OLIVIER H.-R. — Exploration fonctionnelle du foie. (*Les monographies de la médecine*, 1929.)
- OLIVIER H.-R. et HERBAIN M. — Rôle de l'étude physiopathologique de l'insuffisance hépatique dans la connaissance du métabolisme des protéides. (*Nutrition*, 1931, t. 1, N° 3.)
- PAWLOW NENCKI und ZALESKI. — Uber den Ammoniakgehalt der Blutes und der Organe und die Harnstoffbildung bei Sauget ieren. (*Arch. of Exp. Patho u. Pharmac.*, 1895, t. 35, p. 26.)
- PIECHAUD et AUBERTIN E. — L'albumosémie et l'albumosurie considérées dans leurs rapports avec le fonctionnement hépatique. (*Ann. de méd.*, 1924, t. 15, pp. 377 à 402.)
- REICHE F. — Befunde im Liquor cerebrospinalis bei inneren Erkrankungen mit cerebralen und meningealen Symptomen. (*Arch. fur Klin med.*, 1929, t. 110, pp. 506 à 530.)
- RICHET et DUBLINEAU. — Effets de la piqure du 4^e ventricule sur la combustion des matières protéiques. (*C. R. de Ac. des Sc.*, 1932, t. 192, p. 1588.)
- ROGER. — Action du foie sur les poisons. (*Traité de physiologie normale et pathologique*, 1928, t. 3, p. 190.)
- SALKOWSKI. — Uber Fermentation Prozesses in Geweben. (*Arch. fur physiologie*, 1890.)

- SILBERSTEIN, TUSCHMANN et GLASS. — Studies in the intermediate proteine metabolism Dogs with liver injuries and Ech Fistulas. (*Bioch. Zeit.*, 1932, t. 245, pp. 108 à 118.)
- VAN SLYKE et HILLER. — A study of certain proteine precipitations. (*Journal of biol. Chem.*, 1922, t. 53, pp. 253 à 267.)
- VAN SLYKE et MEYER G.-M. — The present significance of the amino-acides in Physiology and Pathology. (*Arch. of internat. med.*, 1917, t. 19, p. 56.)
- VIDAL. — Observation de Fistule d'Eck chez l'homme. (*Congrès de Chirurgie*, 1903.)
- WIECKMANN Dominick. — Verghiehende Untersuchungen uber Amino-Sauregehalt von Blutplasma und liquor Cerebrospinalis. (*Arch. f. Klin med.*, 1926, t. 153, pp. 1 à 18.)
- WITTICH. — Uber leber ferment. (*Pfluger's Arch. f. d. Ges. physiologie*, 1873, t. 7, p. 28.)
- WOLFF. — Sur l'albumosémie à l'état physiologique et pathologique. (*Ann. de Méd.*, 1921, t. 10, pp. 185 à 197.)
- ZUNZ. — Recherches sur la digestion pepsique et gastrique des albumoses primaires. (*Ann. Soc. Royale des Sciences Méd.*, Bruxelles, 1904, t. 13, pp. 1 à 42.)

